Aus dem Pathologischen Institut des Städt. Wenckebach-Krankenhauses
Berlin-Tempelhof
Dirig. Arzt: Dr. med. Claus Jürgen Lüders

ARSENOBENZOLVERGIFTUNG DER RATTENNIERE UND IHRE THERAPEUTISCHE BEEINFLUSSUNG DURCH SICCAZELL- UND PROHEPARAPPLIKATION

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Heinz Matthes
aus Eppendorf/Erzgeb.

1966

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546527_0037

Aus dem Pathologischen Institut des Städt. Wenckebach-
Krankenhauses Berlin-Tempelhof
Dirig. Arzt: Dr. med. Claus Jürgen L ü d e r s

Arsenobenzolvergiftung der Rattenniere und ihre therapeutische Beeinflussung durch Siccazell- und Proheparapplikation.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
M a t t h e s Heinz
aus Eppendorf/Erzgeb.

Dekan: Professor Dr. med. Wilhelm Maßhoff

Referent: Professor Dr. med. Wilhelm Maßhoff

Korreferent: Professor Dr. med. Friedrich Stein

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 17. Januar 1966

Inhaltsverzeichnis

		Seite
A	**Einleitung und Fragestellung**	
	1. Die Arsenobenzolvergiftung als Beispiel für akute Nierenparenchymvergiftungen. Historischer Abriß über stattgehabte Versuche und über Vergiftungen am Menschen.	3
	2. Die Arsenobenzolvergiftung als Versuchsobjekt für die Schutzwirkung biologischer Substanzen.	5
	3. Fragestellung der Arbeit.	7
B	**Methodik und Versuchsanordnung**	8
C	I. Die Histomorphologie der Arsenobenzolvergiftung der Rattenniere. (Phase I. Nekrotisierende „Nephrose". Phase II. Zylinderverstopfungsbarriere. Phase III. Nephrohydrose. Regeneration. Resistenz. Rezidivschädigung).	12
	II. Besprechung der Ergebnisse.	17
D	I. Zur Frage der Schutzwirkung von foetalen Nierentrockenzellen (Siccazell) und Leberhydrolysaten (Prohepar) auf die Neo-Salvarsanvergiftung der Niere.	25
	Vergleichende Histomorphologie. a) Prophylaktischer Teil. b) Therapeutischer Teil.	
	II. Besprechung der Ergebnisse.	27
E	**Schlußfolgerungen**	29
F	**Zusammenfassung**	31
G	**Tabellen und Abbildungen**	35
H	**Literaturverzeichnis**	46

A. Einleitung und Fragestellung.

Ein aktuelles Problem der modernen Nierenforschung sind die sog. akuten Nephrosen. Man versteht hierunter eine Gruppe akuter, nicht entzündlicher Nierenschädigungen, die pathogenetisch und in ihrem klinischen und morphologischen Erscheinungsbild von der eigentlichen chronischen Nephrose, identisch mit dem klinischen „nephrotischen Syndrom", abzutrennen sind. Die verwirrende Vielfalt in der Nomenklatur der Nierenerkrankungen kommt auch hinsichtlich der akuten Nephrosen zum Ausdruck. So spricht NONNENBRUCH von extrarenalem Nierensyndrom, WOLLHEIM von akuter tubulärer Insuffizienz, SARRE und BOHLE von akutem Nierenversagen und BRUNCK von tubulären Dysenzymien, wobei zu bemerken ist, daß die genannten Begriffe hinsichtlich der Anzahl und Art der darin zusammengefaßten Nierenschädigungen keine übereinstimmenden Einheiten darstellen. STAEMMLER schlägt für diese die Bezeichnung Nephroblaptosen („Nierenschädigungen") vor und will sie damit bewußt in Gegensatz zu den paraproteinämischen und glomerulär bedingten Nierenveränderungen (Lipoidnephrose, Amyloidnephrose und Plasmocytomniere) setzen. Die Nephroblaptosen wiederum können in eine toxische Gruppe, hervorgerufen durch Aufnahme der Giftstoffe aus den Kapillaren in die Tubulusepithelien, und in ischämische Formen unterteilt werden. (BERGSTRAND, FRIBERG, MENDEL und ODEBLAAD 1959).

Die Arsenobenzolvergiftung der Niere ist ein Beispiel einer akuten toxischen Nephrose. Seit der Geburtsstunde der modernen Chemotherapie durch Paul EHRLICH's Entdeckung des Salvarsans im Jahre 1909 werden akute Nierenparenchymschädigungen nach Applikation von Arsenobenzolen im Rahmen der Luesbehandlung neben anderen toxischen Nebenwirkungen wiederholt beschrieben.

So ist WECHSELMANN schon 1913 in einer Monographie über „Pathogenese der Salvarsantodesfälle" der Meinung, daß die Insuffizienz der Niere, nicht die Überempfindlichkeit des Gehirns, der Kernpunkt der ganzen Frage der

Salvarsantodesfälle sei, besonders jedoch in Verbindung mit der Quecksilber-Kombinationsbehandlung. Vom Quecksilber (Sublimat) waren die giftigen Nebenwirkungen bei wiederholter, langdauernder Anwendung schon seit Jahrzehnten bekannt. Einer der Ersten, die über funktionelle Nierenstörungen nach Quecksilberapplikation im Sinne einer Anurie berichten, ist Th.B. PARACELSUS, der gesehen hat, „daß die Nieren verdorren darvon."

Über Nierenschädigungen nach Salvarsantherapie am Menschen, wie z.B. über das Auftreten von hyalinen und granulierten Zylindern im Urin, Oligurie, Polyurie, trübe Schwellung der Nieren oder über ausgedehnte Schädigungen der gewundenen Harnkanälchen mit Nekrosen der Epithelien, wird von folgenden Autoren berichtet: 1911 FISCHER; MOHR. 1913 LOEWY und WECHSELMANN. 1919 RIECKE. 192o MEIROWSKY. 1921 JAKOBSOHN und SKLARZ. 1923 KRITSCHEWSKY und FRIEDE. 1925 ZIELER und BIRNBAUM; SCHMIDT; LINSER; JAFFE; FINKELSTEIN und DAVIDSOHN; FÖRTIG. 1925 FAHR. 1928 ZIELER; O´DONOVAN. 193o PINES und PRIGONIKOW. 1947 RICKER. 1949 LEGLER. 1951 FREY; BECKER.

Andere Untersucher (v.ZEISSL, FAZEKAS und DOSA) stellen eine toxische Wirkung der Arsenobenzole auf die Niere in Abrede. Die Gründe dafür sind sicher die relativ geringen und, dank der Regenerationsfähigkeit der Tubulusepithelien recht flüchtigen klinischen Nierenerscheinungen, die innerhalb der üblichen therapeutischen Dosierung der Arsenobenzole während der Luesbehandlung auftreten. Wie die Salvarsanliteratur zeigt, finden die Nierenerscheinungen offensichtlich deshalb auch so wenig Beachtung, weil die Nebenerscheinungen von seiten der Leber, der Haut, des Gehirns und des Kreislaufes klinisch augenfälliger sind. So äußern z.B. FAZEKAS,Gy. und DOSA,A., ungeachtet der zahlreichen bisherigen Berichte, noch 1953 in ihrer Abhandlung „Sektionserfahrungen bei Arsenobenzoltodesfällen", daß sie keine Nierenschädigungen sahen. Die meisten Verfasser seien dieser Ansicht, Auf eine Kasuistik der

Weltliteratur mit 1 050 Fällen wird dabei eingegangen.

Gegenüber den zahlreichen Beobachtungen von Nierenparenchymschädigungen nach Arsenobenzolgaben am Menschen, liegen nur wenige tierexperimentelle Untersuchungen vor. KOCHMANN sah 1912 nach intravenöser Einverleibung von Salvarsan bei Hunden und Kaninchen Erscheinungen wie Albuminurie und Glykosurie, Ulcera an der Magenschleimhaut mit kleinsten Blutungen sowie entzündliche Erscheinungen im Darm und meint, daß es sich bei der Salvarsanvergiftung um die typischen Arsenwirkungen handelt.

ALWENS unternahm 1913 ebenfalls Kaninchen-Versuche. Er injizierte in einmaliger i.v.-Injektion 0,05 - 0,1 g Salvarsan/kg Tier und beobachtete das Auftreten von verminderter Urinmenge, von geringen Mengen Eiweiß, hyalinen und spärlichen granulierten Zylindern in wechselnder Anzahl, Epithelien und vereinzelten roten und weißen Blutkörperchen im Harn. Diese Symptome werden als Ausdruck einer leichten „Nephritis" bezeichnet, die im Verlauf von 14 bis 16 Tagen wieder abklangen. Histologisch fand er eine mehr oder weniger trübe Schwellung der Epithelien der Hauptstücke der gewundenen Kanälchen, hier und da Kernnekrosen und in den Henle'schen Schleifen und Sammelröhrchen feinkörnige und geronnene zylindrische Massen.

Die Arsenobenzolvergiftung wurde in jüngster Zeit als Versuchsobjekt für die Schutzwirkung biologischer Substanzen benutzt.

WACHTER und STILLE (1953) untersuchten die Schutzwirkung eines Leberhydrolysates (Prohepar) auf den Parenchymschaden von Niere und Leber nach Arsenobenzolvergiftung. In einem Überlebensversuch erhielten 200 weibliche Ratten von 80 - 100 g Gewicht innerhalb 12 Tagen insgesamt 6 mal in zweitägigen Abständen 0,1 mg/g eines Arsenobenzolpräparates unter die Nackenhaut injiziert. Das Leberhydrolysat wurde täglich in verschiedener Dosierung und Applikationsform verabreicht. Die histologische

Auswertung der pathologischen Parenchymveränderung im Ablauf der Vergiftung beschränkte sich jedoch nur auf die Beschreibung einer nekrotisierenden Nephrose und auf einen oberflächlichen Vergleich der Befunde zwischen nur vergifteten und vorbehandelten Tieren. Über die regeneratorischen Veränderungen der Niere und in Bezug auf den pathogenetischen Ablauf wurden nur vage oder auch keine Angaben gemacht.

GRÜBER (1955) wählte den Arsenobenzolschaden der Niere als Versuchsmodell für die therapeutische Wirkung von tierischen Trockenzellen (Siccazell „fetale Niere"). Ebenfalls in einem Überlebensversuch erhielten 60 weibliche Ratten von 90 - 100 g Gewicht innerhalb 10 Tagen insgesamt 5 mal in zweitägigen Abständen 0,1 mg Neo-Salvarsan unter die Nackenhaut injiziert. Das Trockenzellpräparat wurde 4 Tage vor Vergiftungsbeginn in zweitägigen Abständen insgesamt 3 mal 10 mg/Tier i.m. verabreicht. Die Ergebnisse in Bezug auf Letalität, Gewichtsverlauf und Allgemeinverhalten der Tiere ließen bei den behandelten Tieren eine günstige Wirkung der Trockenzellanwendung erkennen. Histologisch wird eine nekrotisierende Nephrose beschrieben mit Auftreten von Kalkzylindern, ähnlich den Veränderungen bei der Sublimatnephrose. Zeitlich beginnt die Nierenschädigung am 2. und 3. Versuchstag und erreicht ihre größte Ausdehnung etwa am 14. Versuchstag, wobei etwa 40 % der Hauptstücke in homogen nekrotische Zylinder, teilweise mit Kalkeinlagerungen, umgewandelt sind. Der Verfasser betont das Nebeneinander von stark geschädigten und noch gut erhaltenen Bezirken. Mitosen und regeneratorische Veränderungen werden zwischen dem 6. und 10. Versuchstag vereinzelt festgestellt. Überlebende und zwischen dem 16. und 18. Versuchstag getötete Tiere zeigen eine weitgehende Restitution der Schädigung. Die Beschreibungen lassen eine systematische Ordnung der formalen Pathogenese hinsichtlich des Substrates und des zeitlichen Ablaufes vermissen. Bei den behandelten Tieren wurde einerseits eine Verzögerung im Auftreten der nephrotischen

Schädigung und andererseits eine schnellere Restitution festgestellt. Der günstige Einfluß der Trockenzellen auf die Regeneration der geschädigten Tubuluszellen wird auf die entgiftende Wirkung des Gehaltes der Trockenzellen an sulfhydrilhaltigen Aminosäuren auf das Arsenobenzol zurückgeführt (REBER, PISCHINGER, SARRE). Ein organspezifischer Effekt wird infrage gestellt.

Eine erweiterte Nachuntersuchung der Arbeit von GRÜBER (1955) erfolgte durch MOENCH und BURCKHARD (1957), die bei grundsätzlich gleicher Versuchsanordnung wie GRÜBER eine weitere Gruppe von 30 weiblichen weißen Ratten in den Versuch nahmen, bei denen neben der fünfmaligen Injektion von Neo-Salvarsan an Stelle von 3 mal 10 mg Nierentrockenzellen 3 mal 10 mg lyophilisiertes Kaninchenserumeiweiß verabreicht wurden. Die Autoren bestätigten das Auftreten einer nekrotisierenden Nephrose mit unterschiedlicher Intensität im Befall der einzelnen Nephren. Es zeigte sich bei diesen Versuchen, im Gegensatz zu den Ergebnissen von GRÜBER, eine signifikante Zunahme der Absterbequote in beiden, mit Siccazell und Trockenserum behandelten Gruppen gegenüber den nur vergifteten Kontrolltieren. Die Verfasser bezweifelten daher die Befunde von GRÜBER. Sie sind der Meinung, daß die Verstärkung der Neo-Salvarsan-Nephrose auf den unspezifischen Reiz der zusätzlichen Injektion heterologen Eiweißes zurückzuführen sei.

Bei den bisherigen, oben erwähnten Arbeiten wurde auf die Beschreibung des gestaltlichen Ablaufes der Parenchymschädigungen der Niere im Verlauf der Arsenobenzolvergiftung wenig Sorgfalt verwandt, obwohl sich ein eingehenderes Studium lohnen würde, da die Art der gefundenen Veränderungen charakteristisch für eine akute Nephrose sind. STAEMMLER, der, wie anfangs erwähnt, für die akuten Nephrosen den Begriff Nephroblaptosen prägte, hat in seiner jüngsten, 1956 veröffentlichten Reihe von Arbeiten zu diesem Problem bereits die wichtigsten

nephrotoxischen Agentien eingehend untersucht. Neben der bisher häufig beschriebenen Sublimatnephrose studierte er die durch das Antibioticum Viomycin bekannt gewordenen Nierenschädigungen, die den Veränderungen der Sublimat-, aber, wie wir im folgenden Versuch fanden, besonders der Arsenobenzolvergiftung auffallend ähneln. Insbesondere die Regenerationsfahigkeit der Niere ist bei der Viomycinschädigung, wie auch bei der Arsenobenzolvergiftung augenfällig stark ausgeprägt und kann an Hand dieser Beispiele gut studiert werden.

Die durch die mangelhafte morphologische Auswertung zur Kritik Anlaß gebenden Arsenobenzolarbeiten und die Tatsache, daß die Arsenobenzolvergiftung eine wichtige Parallele und Ergänzung zu den STAEMMLER'schen Untersuchungen zum Problem der akuten Nephrosen darstellen würde, gab Veranlassung zu dem vorliegenden Versuch.

Um einen Vergleich mit den Voruntersuchern zu ermöglichen und weitere Aufschlüsse über die therapeutische Beeinflussung durch Organextrakte und Trockenzellenpräparate, und, besonders auch über die Morphologie dieser Vergiftung zu gewinnen, wurde die gleiche Versuchsanordnung gewählt.

B. Methodik und Versuchsanordnung.

Zur Untersuchung kamen 180 weibliche Inzuchtratten vom Wistarstamm mit einem Durchschnittsgewicht von 120 g, die in 3 Gruppen aufgeteilt wurden. Die Gruppe I als Kontrollgruppe mußte mit 120 Tieren zahlenmäßig sehr hoch angesetzt werden, da einmal mit einem hohen Ausfall während des Versuches zu rechnen war und zum anderen die überlebenden Tiere dieser Gruppe den Bestand für den Therapieversuch darstellten. Die übrigen zwei Gruppen bestanden jeweils aus 30 Tieren.

Gruppe I Kontrollgruppe (nur vergiftet).
Gruppe II mit Trockenzellen (Siccazell) vorbehandelt.
Gruppe III mit Organextrakt (Prohepar) vorbehandelt.

Der gesamte Versuch gliedert sich in einen prophylaktischen und einen daran anschliessenden therapeutischen Teil. Der Prophylaxeversuch hat lediglich eine theoretische Bedeutung, war aber notwendig, um Vergleiche zu dem Siccazellschrifttum möglich zu machen.

1. Prophylaktischer Teil: Die Gruppen II und III erhielten zunächst 3 Injektionen pro Tier in zweitägigen Abständen. Die Dosierung entsprach den Angaben des Schrifttums: Siccazell 5 mg/100 g Ratte und Prohepar 0,5 ml einer 5 %igen Lösung. An die Vorbehandlung schloß sich eine Wirkungspause von 15 Tagen an, wie sie im Siccazellschrifttum gefordert wird.

Von der Behandlung mit Siccazell ist bekannt, daß frühestens 14 Tage nach der Applikation mit einer Wirkung zu rechnen ist.

Die Vergiftung erfolgte mit Neo-Salvarsan (Bayer) in zweitägigen Abständen bei insgesamt 10 Injektionen pro Tier unter die Bauchhaut. Die Einzeldosis entsprach mit 0,1 mg/g Ratte den Angaben des Schrifttums. Es wurden nur frisch zubereitete Salvarsanlösungen verwendet, die sofort nach dem Ansetzen verbraucht wurden, da Salvarsan unter Luftzutritt sehr schnell eine Toxicitätssteigerung erfährt.

Im Verlauf der Vergiftung wurde eine deutliche Veränderung im Verhalten und Aussehen der Tiere erkennbar. In allen Gruppen reagieren die Tiere zunehmend träger, sie saßen eng zusammengedrängt und apathisch in den Käfigen. Das Fell der Tiere verlor seinen Glanz und bekam ein struppiges Aussehen. Die Freßunlust war deutlich ausgeprägt. Bemerkenswert war nach dem 4. Vergiftungstage die Beobachtung, daß die gestorbenen Tiere von den Überlebenden teilweise völlig ausgefressen waren, so daß häufig nur noch das Fell übrig geblieben war.

Es ist denkbar, daß die Tiere den durch die schweren Nierenschädigungen bedingten hochgradigen Eiweißverlust instinktiv auszugleichen versucht haben.

In der Gruppe I ist ein durchschnittlicher Gewichtsverlust von 10 g aufgetreten, während in den Gruppen II und III das Durchschnittsgewicht etwa konstant blieb. Das Futter der Tiere bestand aus Hafer, Weizen, Sonnenblumenkernen, Brotresten und Mohrrüben; Wasser in beliebiger Menge.

Der Ausfall von Tieren ist, wie zu erwarten war, in den ersten 6 Tagen besonders hoch, um dann im weiteren Verlauf der Vergiftung immer geringer zu werden.

Nach Abschluß der Vergiftung wurden aus der Gruppe I 6 Tiere und aus den Gruppen II und III sämtliche überlebende Tiere getötet.

Das statistische Ergebnis des als Überlebensversuch angelegten Experimentes ist tabellarisch und graphisch zusammengefaßt. (Siehe Tab. 1. und 2.). Die statistische Auswertung der errechneten prozentualen Mortalitätsziffern des Versuches wurde an Hand der „Graphischen Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen" von KOLLER vorgenommen, die einen Vergleich der beobachteten Häufigkeiten in mehreren Versuchsreihen bei gleichem und ungleichem Umfang der Reihen (Tafel V und VI von KOLLER) erlauben. Hiernach ergibt sich, bezogen auf den 20. Versuchstag, d.h. auf den Abschluß des Versuches, daß die errechneten Prozentzahlen der Gruppe I (Kontrollgruppe) gegenüber der Gruppe II (Siccazell) innerhalb der größten erlaubten Zufallsdifferenz liegen. Ein Vergleich der Gruppe I mit der Gruppe III (Prohepar) zeigt, daß die errechneten Prozentzahlen die als Zufallsergebnis maximal erlaubte Häufigkeitsdifferenz übersteigt (I : III um 1,7 %).

2. Therapeutischer Teil: Am 42. Tag nach Versuchsbeginn, zwei Tage nach der letzten Vergiftung, wurden die 39 überlebenden Tiere der Gruppe I nunmehr in 3 Gruppen zu je 13 Tieren aufgeteilt. Die Gruppe A stellt die Kontrollgruppe dar, die keine weitere Behandlung erfährt. Die Gruppe B erhält in zweitägigen Abständen insgesamt 3 Injektionen Siccazell (fetale Schafsniere), dem Prophylaxeversuch entsprechend, in einer Dosierung von 5 mg/100 g Ratte. In der Gruppe C wurde täglich über einen Zeitraum von 6 Tagen eine 5 %ige Proheparlösung pro Tier 0,5 ml appliziert.

Am 4. und 5. Tag starb aus der Gruppe A je ein Tier, eines davon nach terminal aufgetretenen schlaffen Paresen der hinteren Extremitäten. Schon in den ersten Tagen des Therapieversuches ist eine deutliche Besserung des Allgemeinzustandes der Tiere, besonders in der Gruppe B, zu beobachten gewesen. Die Tiere wurden lebhafter, die Freßunlust war beseitigt, das Fell wurde wieder glatt. In den Gruppen B und C ist eine geringfügige Gewichtszunahme von 8 bis 10 g zu verzeichnen, während das Durchschnittsgewicht in der Gruppe A eine gering abfallende Tendenz aufweist.

Nach Ablauf dieser sechstägigen Behandlung wurden aus jeder Gruppe 2 Tiere getötet. Vom 15. Tag des Therapieversuches an erfolgte täglich die Tötung eines Tieres jeder Gruppe. Am 22. Tag des zweiten Versuchsteiles wurden die letzten Tiere getötet. Die gesamte Versuchszeit betrug 63 Tage.

Die während des Uberlebensversuches verstorbenen und nach dem 20. Vergiftungstag getötetenTiere wurden nach Eröffnung der Bauch- und Brusthöhle einer eingehenden makroskopischen Inspektion unterzogen, um etwa unabhängig von der Vergiftung aufgetretene Organveränderungen (Infektionen, Geschwülste) berücksichtigen zu können. Zur histologischen Untersuchung wurden allen Tieren Nieren und Leber entnommen, gewogen und in 10 %igem Formalin fixiert. Die Nieren- und auch die Lebergewichte

zeigten keine augenfällige Differenz zum Gewicht der normalen Rattennieren und -lebern, bezogen auf das Körpergewicht.

Die histologische Aufarbeitung erfolgte in beiden Versuchsteilen jeweils bei beiden Organen im Gefrierschnitt mit der HE- und Sudan-III-Färbung und im Paraffinschnitt nach protrahiertem Einbettungsverfahren zwecks Vermeidung von Schrumpfungserscheinungen mit der HE- und Azan-Färbung. Auf diese Weise wurden von 180 Tieren, nach Abzug von 14 völlig postmortal ausgefressenen Tieren, 166 Tiere untersucht. Pro Tier wurden 20 Schnitte, d.h. 3 32o Schnitte gefertigt. Bei weiteren ausgewählten 53 Tieren wurden Färbungen der Mitochondrien nach Heidenhain mit insgesamt 150 Schnitten durchgeführt.

Die Auswertung der Schnitte erfolgte zunächst laufend nach Eingang des Materials unter ausführlicher Protokollierung der einzelnen Nieren- und Leberveränderungen, sodann wurden sämtliche Schnitte nach Fertigstellung des gesamten Versuchsmaterials zweimal vergleichend durchgesehen und gruppenmässig tabellarisch erfaßt (siehe Tab. 3).

C. I. Die Histomorphologie der Arsenobenzolvergiftung der Rattenniere. (Kontrollgruppe I)

Die Vergiftung mit Arsenobenzol ruft an der Rattenniere schon innerhalb von 24 Stunden das Bild einer schweren nekrotisierenden Nephrose hervor. Nach der Morphologie und dem zeitlichen Ablauf kann die Nephrose in 3 Phasen eingeteilt werden: Die 1. Phase mit Vorherrschen tubulärer Nekrosen (1. - 3. Vergiftungstag), die 2. Phase mit Ausbildung einer breiten Verstopfungsbarriere der Mark-Rindengrenze, sowie mit beginnender Regeneration (4. - 7. Vergiftungstag) und die 3. Phase mit nephrohydrotischem Umbau und verstärkter Epithelregeneration (8. - 12. Vergiftungstag).

I. Phase: Die Glomerula zeigen toxische Veränderungen in Form einer Pyknose und Deformierung der Endo- und Perithelien; das Schlingengerüst ist leicht verquollen. Die Schlingenknäuel sind häufig kollabiert; der nicht durchgängig erweiterte Bowman'sche Kapselraum enthält häufig locker geronnene Eiweißmassen oder kugelig-tropfige Koazervate (Abb. 1.).

Die tubulären Veränderungen sind in der I. Phase (1. - 3. Vergiftungstag) durch eine das gesamte Nephron, mit Ausnahme der Schaltstücke und der Sammelröhrchen betreffende Nekrose des Tubulusepithels gekennzeichnet (Abb. 2. u. 3.). Die Epithelien sind kernlos, z.T. als homogene Bänder von der Basalmembran abgelöst und oft, vor allem im Bereich der gewundenen Kanälchen, mit verdichteten Eiweißmassen zylinderartig verschmolzen (Abb. 3.). Gelegentlich sind einzelne Nephren, offenbar solche, die bei Beginn der Vergiftung funktionell nicht tätig waren, von der Nekrose ausgenommen; auch hier zeigt das Epithel degenerative Veränderungen mit Auftreten von Kernpyknosen oder einer blasigen Kernvakuolisierung, mit Schwellung und Lückenbildung des Cytoplasmas und mit einer Tendenz zur Desquamation (Abb. 1.). Die nekrotisierten Epithelien der gewundenen Kanälchen erwecken in ihrer Vermischung mit glomerulär ausgeschiedenen Eiweißmassen und mit lamellär abgestoßenen Epithelanteilen den Eindruck mehr oder minder deutlich granulärer Zylinderbildungen.

In der II. Phase (ca. 4. - 7. Vergiftungstag) steht die Bildung granulärer Zylinder im Vordergrund des visuellen Aspektes durch Ausbildung einer breiten Verstopfungsbarriere an der Mark-Rindengrenze im Bereich der Henle'schen Schleifen (Abb. 4. u. 5.). In dieser Phase sind in der übrigen Rinde weiter die Zeichen der nekrotisierenden Nephrose vorhanden; jedoch zeigen die in diesem Zeitraum verstorbenen Tiere, besonders am 6. und 7. Tag, in disseminierter Verteilung mehrfach Nephren ohne solche

Veränderungen. Da Regenerationszeichen zu diesem Zeitpunkt im Bereich der gewundenen Kanälchen noch nicht, bzw. nicht im gleichen Ausmaß nachweisbar sind, muß es sich hierbei um schwächer vergiftete Anteile des Parenchyms handeln. Diese Anteile zeigen die gleichen, schon vorstehend in der I. Phase für ähnliche Bezirke beschriebenen degenerativen Kennzeichen. In dieser Phase der Barrierenbildung sind besonders an der Mark-Rindengrenze, aber auch im Bereich der gewundenen Kanälchen Regenerationsversuche des Epithels festzustellen. Man findet nicht wenige pathologische mitotische Kernteilungsfiguren (Abb. 6). Daneben sind aber ab 5. Vergiftungstag, stärker am 6., echte Epithelregenerationen im Bereich der Henle'schen Schleifen nachweisbar. Dies betrifft vor allem solche Kanälchen, die durch Abschwemmung der Zylinder in die Sammelröhrchen ein freies Lumen aufweisen. Dortselbst sieht man endothelartige, meist diskontinuierliche, knospenförmige Zellbildungen neben flach-kubischen Epithelien (Abb. 7.). Die Entleerung der Tubuluslumina durch Zylinderabschwemmung vollzieht sich erstmals vom 5. Tag ab, deutlicher am 6. Versuchstag im gesamten Bereich des betroffenen Nephrons, d.h. auch in den gewundenen Kanälchen der Rinde. In allen diesen erweitert erscheinenden, somit nephrohydrotischen Kanälchen ist dann das beschriebene knospenförmige regeneratorische Epithel deutlich vorhanden (Abb. 8.).

Mit zunehmender Abschwemmung der granulierten Zylinder aus der Verstopfungsbarriere an der Mark-Rindengrenze tritt die nephrohydrotische Erweiterung der vorgeschalteten Nephren in den Vordergrund. Dieser Prozeß des nephrohydrotischen Umbaues, wird am 6. Tag eingeleitet und beherrscht bis etwa zum 12. Vergiftungstag das histologische Bild (Abb. 9.).

Hiermit ist die III. Phase gekennzeichnet.

Zwischen dem 6. und 9. Vergiftungstag sieht man eine Überschneidung der II. und III. Phase, da in diesem Zeitraum nebeneinander Reste der Verstopfungsbarriere und der Nephrohydrose vorhanden sind (Abb. 7.). In der III. Phase sind zugleich die stärksten Epithelregenerationen zu beobachten. Sie beziehen sich vorwiegend auf die nephrohydrotischen Nephren (Abb. 10.). Neben den diskontinuierlich knospenförmigen Regeneraten sieht man bereits durchgehende z.T. kubische Epithelsäume (Abb. 10.); seltener auch im Schleifenanteil polyploide regeneratorische Zellwucherungen, z.T. mit Riesenzellbildung um Reste von tubulären Zylindern (Abb. 11.). Im gleichen Zeitraum sind, offenbar als Folge der weiter fortgeführten Vergiftung, frustrane Epithelregenerate in Form pathologischer Mitosen in den übrigen Nephren auffindbar. Die letzteren zeigen wiederum - wie oben beschrieben - degenerative Epithelveränderungen, deren Ausmaß und Stärkegrad auf eine Irreversibilität schließen läßt und zugleich den Tod der Tiere durch Verlust der Nierenfunktion erklärt. Im Gegensatz zu den Koagulationsnekrosen des Epithels in der I. Vergiftungsphase stehen unter den erwähnten tubulären Degenerationen, die vakuolär-blasige Verflüssigung und die hyaline Tropfenbildung des Cytoplasmas und eine Vielfalt von Kerndegenerationsformen im Vordergrund (Abb. 12.).

Die zwischen dem 13. und 20. Versuchstag verstorbenen Tiere zeigen nur einzelne nephrohydrotische Nephren (Abb. 13). Das tubuläre Parenchym, insbesondere der gewundene Anteil, weist mäßig starke Zellveränderungen auf, die gemeinhin als „Degeneration" bezeichnet werden, deren funktionelle Auswirkung, ob reversibel oder irreversibel, jedoch aus dem histologischen Substrat nicht abgelesen werden kann: sog. trübe Schwellung, unterschiedlich starke Vakuolenbildung des Cytoplasmas, gelegentlich hyalintropfige Einschlüsse, häufig blasige Kerne mit Verlust der Chromatinstruktur und einer Kernwandhyperchromatose.

Ein Tier ließ Zeichen einer Spätschädigung vom Charakter eines Rezidives erkennen; hier fanden sich ausgeprägte Koagulationsnekrosen gewundener Kanälchen, d.h. eine frische nekrotisierende Nephrose neben simplen „Degenerationen" der übrigen Kanälchen. Gleichzeitig waren nephrohydrotische Nephren vorhanden mit regeneriertem Epithel als Residuen des ersten wirksam gewordenen Vergiftungsschubes (Abb. 14.).

Das Verhalten der Mitochondrien in den Tubulusepithelien der Niere unter der Vergiftung und in der Regeneration wurde wie folgt beobachtet: In der ersten Vergiftungsphase sind in den nekrotischen Kanälchenepithelien bei sämtlichen Versuchsgruppen Mitochondrien nicht nachzuweisen (Abb. 15.). Nicht nekrotisch, aber degenerativ geschädigtes Epithel zeigt in sämtlichen Abschnitten eines Nephrons eine Deformierung der Mitochondrien. Die normale Stäbchenform wird vermisst. Die Mitochondrien sind kugelig-tropfig umgewandelt, verquollen, oft zu größeren Konglomeraten verklumpt (Abb. 16.). Schon nach 6 Vergiftungen (13. Vergiftungstag) ist in den Epithelien gewundener Kanälchen die Stäbchenform der Mitochondrien neben pathologischen Formvarianten der genannten Art wieder nachzuweisen.

Während die Niere im Zentrum der Organotropie des Arsenobenzolschadens der Ratte steht, ist die Leber durch das Gift nur in relativ geringem Ausmaß geschädigt.

In den ersten 3 Vergiftungstagen ist nur eine unregelmäßige, vorwiegend peripher lokalisierte, fein- bis mitteltropfige Verfettung festzustellen.

Vom 4. bis 6. Tag findet man Einzelzellnekrosen, hier und da Verfettungen und eine allgemeine Kernirritation.
Die letztere zeigt sich im Auftreten von mitotischen Teilungsfiguren, in Doppelkernen als Ausdruck amitotischer Zellteilung, in Schwankungen der Kerngröße und sehr häufig

in einem Verlust der Chromatinstruktur mit oder ohne Kernwandhyperchromasie. Zwischen dieser schon degenerativen Kernveränderung und den genannten Einzelzellnekrosen bestehen fließende Übergänge.

Im Zeitraum vom 7. bis 9. Vergiftungstag sind Einzelzellnekrosen nicht mehr vorhanden. Mitosen sind nur selten nachweisbar, Doppelkerne dagegen noch häufiger; auch der Chromatinschwund ist an zahlreichen Zellen noch erkennbar.

Vom 10. bis 20. Tag der Vergiftung lassen sich nur noch geringe Kernveränderungen der letztgenannten Art und einige Doppelkerne auffinden.

Die oben bezgl. der Spätschädigung bzw. eines Vergiftungsrezidives besonders erwähnten Tiere lassen in gleicher Weise an der Leber Laesionen erkennen, die dem Lebervergiftungsbild des 4. bis 6. Tages entsprechen.

C. II. Besprechung der Ergebnisse.

Mit der angegebenen Versuchsanordnung einer mehrfachen zweitägig wiederholten Arsenobenzolvergiftung der Ratte gelang es, eine schwere degenerative Parenchymschädigung der Niere zu erzeugen, deren phasenhafter Verlauf erstmals in detaillierter Form beschrieben werden konnte und als Paradigma für eine akute Nephrose (Nephroblaptose nach STAEMMLER) und für die Regenerationsfähigkeit der Niere gelten darf.

Die I. Phase der Vergiftung ist durch eine schwere nekrotisierende Nephrose der Tubulus-, insbesondere der Hauptstückepithelien gekennzeichnet. Der Grund für das Zustandekommen dieser nekrotisierenden Nephrose ist offenbar die Speicherung des Giftes, in diesem Falle des Arsenobenzols, in den Tubulusepithelien. Als eiweißfällendes Schwermetallsalz soll es an Eiweiß gebunden in den Hauptstückepithelien aufgespeichert werden und durch Konzentration zu einer Koagulationsnekrose der Zellen

führen. Beweise für diese Theorie sind jedoch nur an Hand von Versuchen mit der Sublimatvergiftung erbracht worden:

STAEMMLER weist die Speicherung des Giftes in den Tubulusepithelien im Dunkelfeld nach Injektion kolloidaler Quecksilberlösung nach. WÖCKEL, STEGNER und JÄNISCH führen den Nachweis mittels der Sulfidsilbermethode in Form schwarzer Granula im Cytoplasma der Tubulusepithelien. MUSTAKALLIO und E. und J. RAEKALLIO benutzen die Affinität der Schwermetalle zu den Sulfhydrilgruppen des Zelleiweißes und bestimmen den Ort der Giftspeicherung durch den SH-Gruppennachweis, der im Bereich der Hauptstücke reduziert erscheint.

Für den Aufnahmeweg des Giftes in die Tubulusepithelien bestehen zwei Möglichkeiten: Das Gift könnte vom Glomerulum filtriert und vom Tubulus rückresorbiert werden (Filtrations-Rückresorptions-Theorie) o d e r es könnte von den interstitiellen Kapillaren über die Basalmembran in das Tubulusepithel gelangen (Sekretionstheorie).

ALLEN, BELL, ELBE und STAEMMLER meinen, die Tatsache, daß einseitige Unterbindung des Ureters die betreffende Niere vor der Nephrose schützt, deute darauf hin, daß das Gift auf dem Wege des Glomerulumfiltrates in das Kanälchensystem hineingelangt. Die Glomerula bleiben dabei deshalb unverändert, weil die Konzentration des Giftes in ihnen offenbar zu gering sei, um ihre Zellen oder Membranen zu schädigen. WÖCKEL, STEGNER und JANISCH, die den Weg des Giftes an Hand der Sulfidsilbermethode im zeitlichen Ablauf verfolgen, sind der Auffassung, daß zumindest der wesentliche Teil des Schwermetalles glomerulär ausgeschieden und aus dem Harn rückresorbiert wird.

SHUSTER, JONES und FLYNN (1963), die nach einseitiger Ureterligatur den Weg fluorescenzmarkierten Eiweißes verfolgen und auf der unterbundenen Seite gleiche

Mengen des fluorescierenden Proteins intraepithelial finden, vermuten, daß die Tubulusepithelien aktiv Eiweiß sezernieren können. Allerdings sei noch nicht geklärt, ob eine tubuläre Eiweißsekretion auch unter physiologischen Verhältnissen vorkomme.

Durch neueste autoradiographische Untersuchungen scheint nun die Alternative zwischen Filtrations-Rückresorptions-Theorie und Sekretionstheorie geklärt zu sein. Markiertes Sublimat dringt nach BERGSTRAND, FRIBERG, MENDEL und ODEBLAAD (1959) aus den Kapillaren in die Hauptstückepithelien ein.

Die elektronenoptischen Untersuchungen bestätigen diese Theorie (MÖLBERT, HUHN und BÜCHNER). Während der Sublimatvergiftung konnten in den Frühstadien Veränderungen der Ultrastruktur der Tubulusepithelien gefunden werden, die sich der lichtmikroskopischen Beobachtung entziehen. Die ersten Veränderungen traten elektronenmikroskopisch schon 5 bis 6 Stunden nach Injektionen des Giftes auf, lichtmikroskopisch erst nach 24 Stunden. Der Weg des toxischen Agens konnte in Form von Granula in Einschlußkörpern oder sog. Pinocytosebläschen, die sich in der Zelle als Cytosomen darstellen, verfolgt werden. (TRUMP (1961) identifiziert die Einschlußkörper mit den Cytosomen).

Wir müssen deshalb die in der I. Phase (1. - 3. Vergiftungstag) der Arsenobenzolvergiftung beobachteten Veränderungen des Schlingengerüstes der Glomerula in Form einer Pyknose und Deformierung der Endo- und Perithelien und einer Verquellung der Schlingen, als sekundäre Schädigung deuten, zumal die tubularen Läsionen zum gleichen Zeitpunkt stärker auftreten.

Als Ort der Speicherung des eiweißgebundenen Giftes in der Zelle werden von vielen Untersuchern die Mitochondrien angegeben (STAEMMLER 1956, BERGSTRAND, FRIBERG, MENDEL and ODEBLAAD 1959, GAYER and PARTOWI 1962, RODIN and CROWSON 1962).

MÖLBERT, HUHN und BÜCHNER konnten jedoch Veränderungen an den Mitochondrien erst bei fortgeschrittener Zerstörung der Ultrastruktur der Zellen, kurz vor dem nekrotischen Zerfall derselben, beobachten. Die Fragmentation der Cristae mitochondriales tritt erst nach 24 Stunden auf. Bereits 5 bis 6 Stunden nach der Injektion werden aber schon feinstgranulierte, mit einer Membran umgebene Einschlußkörper sichtbar. Die Autoren vermuten, daß das Gift in solchen Cytosomen gespeichert ist, gebunden an die Sulfhydrilgruppen des gefällten Zelleiweißes oder auch an eingeschleustes Bluteiweiß.

Lichtoptisch konnten wir während der I. Vergiftungsphase die Mitochondrien in nicht nekrotischen, aber degenerativ geschädigten Epithelien nachweisen und eine Deformierung derselben feststellen. Die Mitochondrien haben ihre Stäbchenform verloren und sind kugelig-tropfig umgewandelt, verquollen und oft zu größeren Konglomeraten verklumpt. Ob diese Veränderungen als primäre oder sekundäre Giftläsion zu deuten ist, ist mit dieser Methode jedoch nicht zu entscheiden, da der Nachweis der Einschlußkörper (Cytosomen) lichtoptisch nicht gelingt.

Die II. Phase der Vergiftung wird durch Ausbildung einer breiten Verstopfungsbarriere an der Mark-Rindengrenze im Bereich der Henle'schen Schleifen gekennzeichnet, hervorgerufen durch hyaline und granuläre Zylinder. Diese bilden sich aus den abgestoßenen Epithelanteilen, untermischt mit glomerulär ausgeschiedenen Eiweißmassen und den eiweißgebundenen Giftkörpern. LAPP und SCHAFE' (1960) prüften mit Hilfe histochemischer Methoden und durch Speicherungsuntersuchungen am Modell der Sublimatnephrose die Beschaffenheit der Cylinder und konnten bestätigen, daß diese nicht aus Serum-, sondern vorwiegend aus Zelleiweiß der zugrundegehenden Zellen bestehen.

Infolge der Nekrose der Tubulusepithelien kommt es zu einer Rückresorptionsstörung, die in Verbindung mit

der Verstopfungsbarriere durch Zylinderbildung zur Rückstauung des Primärharnes und damit zur Erhöhung des intratubulären Druckes führt. Die Innendrucksteigerung wiederum hat eine Zunahme der Kanälchenlänge und des Umfanges, eine Nephrohydrose zur Folge (HEINZEL; ZIMMERMANN; RANDERATH und BOHLE; WALTHER). Die Nephrohydrose konnte als typisches Merkmal der III. Phase der Vergiftung beobachtet werden.

Während des phasenhaften Verlaufes der Arsenobenzolvergiftung kommt, wie schon oben erwähnt, besonders die Regenerationsfähigkeit des Tubulusepithels zum Ausdruck. Ab 4. Tag sind bereits an der Mark-Rindengrenze, aber auch im Bereich der gewundenen Kanälchen Regenerationsversuche des Epithels in Form pathologischer mitotischer Kernteilungsfiguren zu erkennen, wobei es sich um toxisch oder hypoxisch bedingte Störungen des Mitose-Ablaufes (Unterbrechung der Anaphase) handeln dürfte. Echte Epithelregenerate sind ab 6. Tag im Bereich der Henle'schen Schleifen nachweisbar. In der III. Phase sind die stärksten Regenerationen zu beobachten. Neben den diskontinuierlichen knospenförmigen Regeneraten sieht man vorwiegend durchgehende flache bis kubische Epithelsäume, die bis zum 20. Vergiftungstag gestaltlich bis zum normalen Tubulusepithel ausgereift sind.

Auffallend ist die Ähnlichkeit dieser Befunde mit denen der Viomycinschädigung. STAEMMLER beschreibt bei dieser zwei Phasen des Regenerationsablaufes. In der 1. Phase (7. bis 10. Tag nach Ende der Viomycin-Injektionen) wird das Epithel auf den erhaltenen Basalmembranen durch eine einfache Lage flacher, endothelartiger, undifferenzierter Epithelien ersetzt; diese besitzen weder die Fähigkeit zur Speicherung noch zur Ausscheidung. Die 2. Phase, die mit dem 15. bis 20. Tag abgeschlossen ist, ist durch die Ausreifung der neu gebildeten Epithelien zu funktionsfähigen Zellen gekennzeichnet. Das histologische Bild der Tubuli entspricht zu diesem Zeitpunkt

wieder der Norm. Die Empfindlichkeit gegen das angewandte Gift wird erst nach Abschluß der 2. Phase wiedererlangt.

WACHTER und STILLE erwähnen bei der Arsenobenzolvergiftung, daß ab 12. Vergiftungstag „vom Rande der Tubulusnekrosen her" beginnende Regenerationen zu beobachten waren, wobei offenbar ein Ersatz der nekrosebedingten Epitheldefekte durch „horizontalen Nachschub" gemeint ist.

GRÜBER sah während der Arsenobenzolvergiftung ab 10. Tag gelegentlich Mitosen, ab 14. Tag teils flachere, basal gebildete, teils große blasige Epithelien und ab 16. Tag eine weitgehende Restitution der Tubulusepithelien.

Verfolgt man die Studien über Regenerationsvorgänge an der Niere an Hand neuerer Arbeiten, so bieten sich viele Vergleichsmöglichkeiten, die jedoch nicht am Objekt der Arsenobenzolvergiftung, sondern an der Sublimatniere und an der ischämischen Nephrose zu erheben sind. Da nach MÖLBERT, HUHN und BÜCHNER die formale Pathogenese der Veränderungen in Parenchymzellen nach akuter Hemmung der Aerobiose eine grundsätzlich andere ist als nach eiweißfällenden Giften, können die zeitlichen Angaben der Restitutionsvorgänge der ischämischen Schädigung nicht ohne weiteres auf die Ergebnisse der Speichernephrose nach Schwermetallschädigung übertragen werden. Bei der ischämischen Nierenschädigung steht primär die Läsion der Mitochondrien im Vordergrund, während nach Schwermetallvergiftungen die Desintegration des endoplasmatischen Retikulums durch die cytosomale Giftspeicherung das Primum movens ist. In beiden Fällen führt die Zellschädigung letztlich zur Koagulationsnekrose.

Ein Vergleich der Untersuchungsergebnisse zeigt, daß der zeitliche Ablauf, und vor allem der Beginn der Regeneration, besonders vom Ausmaß der Schädigung des Epithels abhängig ist.

Der Beginn der Regeneration bei erhaltener Basalmembran des Tubulusepithels, gemessen an Mitosehäufigkeit und Fermentaktivität, wird durchschnittlich nach etwa 48 Stunden angegeben (HÜBNER, FINCKH, NOLTENIUS). Der Höhepunkt der tubulären Regenerationsaktivität wird vom 4. bis 8. Tag, die morphologische Restitution vom 10. bis 20. Tag, die vollkommene Funktionstüchtigkeit erst ab 20. Tag oder erst nach Monaten erreicht (CAIN und Mitarb.; FINCKH; NOLTENIUS und SCHELLHAS; PIETSCHMANN, LACHNIT und REINHARDT; THORN, JACOBS, LAPP und WICHERT).

Vergleicht man die von vorstehenden Autoren erhobenen Befundergebnisse in zeitlicher Hinsicht mit unseren Befunden bei Arsenobenzolnephrose, so liegt hier der Beginn erster Regenerationsversuche mit dem 4. Tag zwei Tage später als bei den Regenerationsstudien nach ischämischer Nierenschädigung. Der Höhepunkt der regeneratorischen Aktivität liegt bei der Vergiftungsnephrose zwischen dem 8. bis 11. Tag. Die Phase der morphologischen Restitution dagegen, stimmt zeitlich mit dem Verhalten bei der ischämischen Nierenschädigung überein.

Nach THOREL (1897) und RÖSSLE (1902) verdanken wir TILP (1912) eine eingehende Erörterung der formalen Genese der Nierenepithelregeneration. Die Restitution, definiert als Regeneration mit funktionellem Ersatz, erfolgt nur in Form der intrakanalikulären Regeneration, und zwar durch Auftreten von Mitosen, Riesenzellen und „neuen Epithelien".

In neuerer Zeit unterscheidet OLIVER (1953) grundsätzlich zwischen nephrotoxischen Tubulusveränderungen, bei denen die Basalmembran erhalten bleibt und tubulorrhektischen Veränderungen mit Zerstörung der Basalmembran. Erstere treten u.a., wie auch in unserem Falle, nach Schwermetallvergiftung, letztere z.B. nach Überdosierung von Sulfonamiden auf. OLIVER stellt fest, daß nach tubulären Nekrosen die Regeneration von randständig erhalten

gebliebenen Tubulusepithelien ausgeht und nur dann in ausreichendem Maße möglich ist, wenn die Basalmembran als Leitschiene erhalten bleibt; er bestätigt damit die bisherigen Erkenntnisse.

Bei der Arsenobenzolnephrose sind tubulorrhektische Veränderungen mit Zerstörung der Basalmembran nicht zu beobachten. Die Regeneration vollzieht sich auf der erhaltenen Basalmembran. Strukturell entsprechen die Epithelregenerationen mit Auftreten vielgestaltiger Mitosen, mit mehrkernigen Riesenzellen und mit Ausbildung flacher, oft diskontinuierlicher Zellsäume den im Schrifttum niedergelegten Befunden.

Gesetzmäßigkeiten der Mitoseaktivität und der Epithelreifung im Restitutionsverlauf der Nierenkanälchen konnten erst durch die neuesten Untersuchungen von CAIN und Mitarbeitern (1961-64) mit Hilfe quantitativer Methoden der Karyometrie und Tubuloplanimetrie erkannt werden, ergänzt durch biochemische Untersuchungen, besonders in Form der quantitativen DNS-Synthese-Messung und durch Bestimmung der Aktivitätsveränderung anderer Zellfermente (HÜBNER; STÖCKER, CAIN und HEINE; THORN, JACOBS, LAPP und WICHERT). Diese Untersuchungen wurden jedoch vorwiegend am Versuchsmodell der ischämischen Nephrose durchgeführt.

Nach der Besprechung des Vergiftungsablaufes soll kurz zu Fragen der Resistenz und der Rezidivschädigung Stellung genommen werden: Bei der Planung unseres Versuches hatten wir eine größere Zahl von Vergiftungen bei jeweils gleicher Einzeldosierung angesetzt (10 Vergiftungen gegenüber 6 bei STILLE und WACHTER, 5 bei GRÜBER und 5 bei MOENCH und BURKHARDT), um dem Vorwurf der möglichen spontanen Reversibilität des Schadens zu entgehen. Der Versuch hat jedoch gezeigt, daß schon nach 6 Vergiftungen (12. Tag) das Maximum der Schädigung erreicht war. Die Auswertung der histologischen Befunde läßt eindeutig

erkennen, daß nur bei den bis zum 12. Versuchstag gestorbenen Tieren der Tod, nach dem Grad der Nierenschädigung zu urteilen, auf eine Niereninsuffizienz bezogen werden kann. Die in der Kontrollgruppe später verstorbenen bzw. am 20. Tag getöteten Tiere zeigen in nur geringem Ausmaß Residuen bzw. reparative Veränderungen nach einem partiell erfolgten Arsenobenzolschaden; die vorhandenen Veränderungen des übrigen tubulären Parenchyms können den Tod der Tiere nicht erklären. Es muß hier offenbar eine natürliche Resistenz gegenüber dem zugeführten Gift vorgelegen haben. Nur bei einem Tier (vergl. Tab. 3, 16. bis 18. Tag, Gruppe I.) fand sich eine schwere nekrotisierende Nephrose neben älteren Residuen der gleichen Schädigung; hier scheint die natürliche Resistenz zu einem späteren Zeitpunkt durchbrochen zu sein.

D. I. Zur Frage der Schutzwirkung von foetalen Nierentrockenzellen (Siccazell) und Leberhydrolysaten (Prohepar) auf die Neosalvarsanvergiftung der Niere.

Vergleichende Histomorphologie.

a) Prophylaktischer Teil.

Die Ergebnisse der histomorphologischen Auswertung der Versuchsgruppen II und III sind substantiell und in der Relation zur Gruppe I am besten aus der Tabelle 3 zu ersehen.

Die vergleichende Betrachtung der Befunde zeigt, daß grundsätzliche Unterschiede weder morphologisch, noch im zeitlichen Ablauf bestehen.

Das frühe Auftreten der Zylinder-Verstopfungsbarriere in der Gruppe III ist durch die ungleich stärkere glomeruläre Eiweißausscheidung bedingt, die auch noch in der II. Phase (4. bis 6. Tag) augenfällig ist.

Das Fehlen der Nephrohydrose in der Prohepargruppe (III) ist auf den Umstand zurückzuführen, daß sämtliche in dem betreffenden Zeitraum (7. bis 9. Tag) verstorbenen Tiere nicht untersucht werden konnten, da die Kadaver bei der morgendlichen Inspektion schon ausgefressen waren.

Unter den am 20. Vergiftungstag getöteten 17 Tieren der Versuchsgruppe II (Siccazell) fanden sich 6 Tiere mit einer ausgedehnten nekrotisierenden Nephrose der Rinde. Diese Veränderung muß als Rezidiv-Schädigung angesehen werden, da sich zugleich eine Nephrohydrose mit entsprechender Epithelregeneration als Residuum des primär wirksam gewordenen Vergiftungsschadens fand.

Auch die Leberveränderungen weisen bei den Gruppen II und III keine signifikanten Unterschiede zu den Kontrollgruppen auf.

b) Therapeutischer Teil.

Wie aus der Versuchsanordnung zu entnehmen ist, entstammen die Tiere der „therapeutischen Versuchsreihe" aus den verbliebenen Tieren der Kontrollgruppe des prophylaktischen Versuches; ihre Zahl betrug 39. Die Tiere zeigen - entgegen der Erwartung bei der ursprünglichen Versuchsplanung, aber entsprechend den histologischen Befunden an den bei Abschluß des prophylaktischen Versuches getöteten Tieren - nur noch geringfügige Residuen der Arsenobenzol-Nierenschädigung. Diese beschränken sich auf vereinzelte nephrohydrotische Nephren mit regeneriertem Epithel und auf sporadisch verteilte hyaline Zylinder in distalen Abschnitten. Die Masse des Tubulusepithels aller Kanälchenabschnitte ist nur leicht geschwollen, enthält gelegentlich hyaline Tropfen oder Vakuolen; hier und da sind in gewundenen Kanälchen Epithelien in Abschwemmung begriffen. Während des Therapieversuches ist eine weitgehende Normalisierung der Form und Verteilung der Mitochondrien in den Tubulusepithelien zu erkennen (Abb. 17.). Alle diese Veränderungen

lassen sich zwar noch als Folgen der Vergiftung deuten, sind aber keineswegs als schwere degenerative Epithelschäden anzusehen, sondern sehr wahrscheinlich spontan reversibel. Es ist somit ein therapeutischer Effekt nicht oder kaum zu erwarten. Demnach lassen sich in den verschiedenen Therapiegruppen (B und C) auch keine morphologisch signifikanten Differenzen feststellen. Ein durch die Therapie ausgelöster Schaden ist gleichfalls nicht nachweisbar.

Zwei Tiere der Gruppe A starben 9 Tage nach Beginn des Therapieversuches spontan; der Kadaver des einen war ausgefressen, die Nieren des zweiten Tieres zeigten eine schwere Nephrohydrose. Weitere 3 zum gleichen Zeitpunkt getötete Tiere wiesen ebenfalls eine starke Nephrohydrose auf. Diese Veränderungen sind als Folgen eines Vergiftungsrezidives anzusehen, dem auch das am 18. Tag des Vergiftungsversuches verstorbene Tier der Gruppe I zum Opfer fiel (vergl. Tabelle 3). Das Intervall von 9 Tagen entspricht genau dem Zeitraum bis zur Entwicklung der stärksten nephrohydrotischen Nierenveränderungen, wie aus der Tab. 3 zu ersehen ist.

Die Leber der Tiere des Therapieversuches ließ signifikante histophatologische Veränderungen nicht erkennen.

II. Besprechung der Ergebnisse.

Das Ergebnis der Frage nach einer Schutzwirkung der zugeführten Substanzen ist, daß sich histologisch keine Differenzen in der Stärke und in der Art des Schadens bzw. in seinem oben dargelegten phasenhaften Ablauf feststellen ließen. Wir bezweifeln daher, ebenso wie schon MOENCH Und BURKHARDT, die Befunde von GRÜBER, der bei den mit Siccazell behandelten Tieren eine geringere Schädigung gesehen hat.

Bei einem Vergleich der beiden Versuchsgruppen hat die mit Siccazell vorbehandelte Gruppe bezgl. der Mortalitätsquote eindeutig am besten abgeschnitten, was für eine gewisse Schutzwirkung der Zellulartherapie zu sprechen scheint. Wir haben jedoch oben bereits angeführt, daß nach den Koller'schen Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen eine positive Schutzwirkung nicht unter Beweis gestellt werden kann. Wesentlich ist aber hinsichtlich des histologischen Ergebnisses die Feststellung, daß die Tiere der Siccazellgruppe die gleiche Schädigung wie die Tiere der übrigen Gruppen einschließlich der Kontrollgruppe aufweisen. Nach der Anlage des Gesamtversuches, der von vornherein auf die im Schrifttum niedergelegten Erfahrungen mit der Trockenzellbehandlung abgestellt war, hätte man ein günstiges Ergebnis für die Versuchsgruppe II erwarten müssen. Von NEUMANN wird ein 14- bis 25-tägiges Intervall zwischen Trockenzellvorbehandlung und Vergiftung gefordert, das in diesem Versuch eingehalten wurde. Trotzdem zeigten 6 der 17 am 20. Versuchstag noch überlebenden Tiere dieser Gruppe ein schweres Vergiftungsrezidiv in Form einer frischen nekrotisierenden Nephrose. Ein solches Rezidiv wurde in keiner anderen Versuchsgruppe beobachtet. Es scheint demnach etwa 35 Tage nach dem Abschluß der Siccazell-Vorbehandlung eine Durchbrechung der Schutzfunktion möglich zu sein. Nach dem Grad der histologischen Schädigung darf erwartet werden, daß diese 6 Tiere im Verlaufe der nachfolgenden Tage spontan gestorben wären.

Die möglichen Ursachen des negativen Erfolges der prophylaktischen Applikationen bei den Gruppen II und III sollen weiter unten in den Schlußfolgerungen des Versuches erörtert werden.

Wir haben oben hinsichtlich der Tatsache der unterschiedlichen Intensität des Arsenobenzolschadens der Rattenniere die Vermutung geäußert, daß bei den schwächer geschädigten Tieren eine natürliche Resistenz vorliegt.

Darüber hinaus kann ein anderer Gesichtspunkt geltend gemacht werden. Formalgenetisch hat sich der Schaden durch Aufnahme des Giftes aus den Kapillaren in die Tubulusepithelien entwickelt. Wir wissen aus Untersuchungen von STAEMMLER und Mitarbeitern und besonders auch aus der neuesten Literatur der Sublimatschädigung der Niere, daß vorgeschädigtes und insbesondere regeneratorisches Nierenepithel sich resistent gegen erneute Giftapplikation verhält, da die Fermentsysteme derselben, die für die Stoffaufnahme und Stoffspeicherung erforderlich sind, noch nicht ausgebildet sind. Die Epithelien benötigen also einer bestimmten Reifezeit bis zur Funktionstüchtigkeit. Eine Schädigung des Epithels ist erst nach einem vergiftungsfreien Intervall wieder möglich, nämlich, wenn es ausgereift und funktionstüchtig ist. Dieser Zustand konnte bei dieser Versuchsanordnung einer kontinuierlichen, in 2-Tagesabständen erfolgten Weitervergiftung demgemäß nicht erreicht werden.

E. Schlußfolgerungen.

Die negative Schutzwirkung der applizierten biologischen Substanzen bei der Arsenobenzolvergiftung der Ratte fordert zu einer kritischen Betrachtung des Versuches heraus. Welche Folgerungen können aus dem Versuchsergebnis gezogen werden?

Primär drängen sich folgende Fragen auf: Warum konnte mit prophylaktischen Prohepar- und Siccazell-Gaben, die sich nach dem Schrifttum (STILLER und WACHTER, GRÜBER) im Überlebensversuch und auch histologisch als Schutzsubstanzen erwiesen hatten, ein Schutzeffekt nicht erzielt werden? Liegt dies in der Versuchsanordnung begründet? Sind Unterschiede im Tiermaterial dafür verantwortlich oder müssen die Befunde der Voruntersucher in Frage gestellt werden?

Unsere Versuchsanordnung ist mit der von GRÜBER nicht ohne weiteres vergleichbar, da dieser nur zweimal direkt vor der Vergiftung Trockenzellen applizierte und eine weitere Injektion nach der ersten Vergiftung folgen ließ. Wir haben dagegen nach neueren Erfahrungen der Zellulartherapie (NEUMANN, STEIN) zwischen der prophylaktischen Siccazellgabe und der ersten Vergiftung eine Pause von 15 Tagen eingelegt, damit - gemäß den heutigen Vorstellungen - die Trockenzellen durch Einbau in den Organismus ein Wirkungsoptimum entfalten können. Trotz Berücksichtigung dieser Forderungen lag die Mortalitätskurve der mit Trockenzellen vorbehandelten Versuchsgruppe nach der Wahrscheinlichkeitsrechnung innerhalb der Zufallsschwankung. Wir konnten mit dieser optimalen Versuchsanordnung ebensowenig wie MOENCH und BURCKHARDT mit dem GRÜBER'schen Versuchsaufbau eine Schutzwirkung bestätigen. Wir müssen somit in Übereinstimmung mit MOENCH und BURCKHARDT die GRÜBER'schen Versuche, besonders, was die Auswertung der histologischen Ergebnisse angeht, in Frage stellen. Die Differenz in der Mortalitätsquote zwischen GRÜBER und uns kann durch das unterschiedliche Tiermaterial bedingt sein. Sowohl GRÜBER als auch wir verwendeten einheitlich weibliche Ratten aus gleicher Zucht, jedoch lag das Durchschnittsgewicht der GRÜBER'schen Tiere bei 90 - 100 g, das unserer Tiere aber bei 120 g. Trotzdem ist es nicht statthaft, die geringere Mortalitätsquote jüngerer Tiere als Erfolg der Frischzellprophylaxe anzusehen; zuvor müßte die Möglichkeit einer besseren natürlichen Resistenz jüngerer Tiere und ebenso die Möglichkeit einer schnelleren Regeneration von Nierengewebe bei diesen, letzteres durch exakte histologische Untersuchungen ausgeschlossen werden.

Die Frage einer Schutzwirkung von Trockenzellen auf eine akute toxische Nierenschädigung ist somit insgesamt noch nicht eindeutig zu beantworten.

Was die Frage der Schutzwirkung von Prohepar auf den Arsenobenzolschaden der Rattenniere angeht, so lassen unseres Erachtens die kursorisch und unsystematisch mitgeteilten Befunde der histologischen Untersuchungen in den Arbeiten von STILLE und WACHTER eine Beurteilung nicht zu. STILLE und WACHTER hatten nach ihrer Versuchsanordnung einen signifikanten Unterschied in der Mortalitätsquote zu Gunsten der Prohepar-vorbehandelten Versuchsgruppen errechnet. Unser dagegen so eklatant negatives Ergebnis der Proheparprophylaxe kann Folge einer für diese Behandlung individuell ungünstigen, protrahierten Wirkungspause von 15 Tagen sein.

Das Ergebnis dieses Arsenobenzolversuches zeigt, daß es grundsätzlich notwendig ist, bei der vergleichenden prophylaktischen und therapeutischen Prüfung biologischer Substanzen jeweils individuell in der Versuchsanordnung und in der Dosierung vorzugehen. Ist der Gesamtversuchsaufbau zeitlich ausschließlich nach dem empirisch zu erwartenden Wirkungsoptimum nur einer der zu vergleichenden Substanzen ausgerichtet, so bedeutet ein negativer Effekt der übrigen Substanzen nicht deren absolute Wirkungslosigkeit.

Durch den vorliegenden Versuch konnte außerdem in Erfahrung gebracht werden, daß ein Therapieversuch im Anschluß an einen Überlebensversuch das Einschalten einer Wartezeit zwecks Regeneration und funktioneller Erholung des Epithels und eine anschließende ein- oder mehrmalige erneute Vergiftung voraussetzt.

F. Zusammenfassung.

Nach einleitendem historischen Abriss über die Nierenveränderungen nach Arsenobenzolvergiftung am Menschen und in Tierversuchen, wird auf experimentelle Untersuchungen dieser Vergiftung als Versuchsobjekt für die Schutzwirkung biologischer Substanzen hingewiesen. Das

aktuelle Interesse am Studium akuter toxischer Nierenparenchymschädigungen einerseits und die mangelhafte morphologische Auswertung der bisher durchgeführten Tierexperimente zur Prüfung der Schutzwirkung biologischer Substanzen mit dieser Vergiftung andererseits, gaben Veranlassung einer erneuten systematischen experimentellen Überprüfung dieser Fragen im Tierversuch an der Ratte.

In Anlehnung an voraufgegangene Untersuchungen von STILLE und WACHTER mit Leberorganextrakt und von GRÜBER mit Trockenzellen, wird im Überlebensversuch an 180 weibl. Inzuchtratten vom Wistar-Stamm nach Vorbehandlung mit den gleichen Substanzen zur Prüfung der prophylaktischen Wirksamkeit (jeweils 30 Tiere) eine wiederholte Vergiftung mit Neo-Salvarsan in zweitägigen Abständen über 20 Tage (Einzeldosis 0,1 mg/g Ratte) durchgeführt. 120 Tiere wurden als Kontrollgruppe nur vergiftet. Die überlebenden Tiere dieser Gruppe erhielten in zweitägigen Abständen insgesamt jeweils 3 Injektionen eines Leberorganextraktes und von Trockenzellen zur Prüfung der therapeutischen Wirksamkeit. Die Tötung der Tiere erfolgte in der 3. Woche nach Beginn des Therapieversuches.

Ergebnisse: 1. Nach 10 Vergiftungen sind 51,6 % der nur vergifteten Kontrollgruppe verstorben. Die Mortalität der prophylaktisch mit Trockenzellen vorbehandelten Gruppe beträgt 37,0 %, liegt jedoch statistisch innerhalb der größten erlaubten Zufallsdifferenz. Die mit Leberorganextrakt behandelte Gruppe zeigt eine Mortalität von 83,3 % und übersteigt signifikant die als Zufallsergebnis maximal erlaubte Häufigkeitsdifferenz. Der prophylaktische Effekt der zugeführten Substanzen ist somit negativ.

2. Mit der angegebenen Versuchsanordnung wird durch Arsenobenzol an der Rattenniere das Bild einer schweren nekrotisierenden Nephrose hervorgerufen, die in ihrem phasenhaften Verlauf erstmals in detaillierter Form

beschrieben wird. Es sind drei Phasen zu erkennen. Die I. Phase (1. bis 3. Vergiftungstag) wird durch eine Nekrose des Tubulusepithels gekennzeichnet, die, mit Ausnahme der Schaltstücke und der Sammelröhrchen, das gesamte Nephron betrifft. In der II. Phase (4. bis 7. Vergiftungstag) steht die Bildung homogener und granulärer Zylinder im Vordergrund mit Ausbildung einer breiten Verstopfungsbarriere an der Mark-Rinden-Grenze im Bereich der Henle'schen Schleifen. Die III. Phase (8. bis 12. Vergiftungstag) zeichnet sich durch den Prozeß des nephrohydrotischen Umbaues vorgeschalteter Nephren aus.

3, Die Arsenobenzolvergiftung ist als ein gutes Beispiel für die Regenerationsfähigkeit der Nierentubulusepithelien anzusehen. Die ersten Regenerationsversuche des Hauptstückepithels sind am 4. Tag in Form pathologischer Mitosefiguren zu beobachten. Echte Epithelregenerate finden sich am 6. Tag im Bereich der Henle'schen Schleifen. In der 3. Phase (8. bis 12. Vergiftungstag) liegt der Höhepunkt der Regeneration. Bis zum 20. Vergiftungstag sind die regeneratorischen Zellen gestaltlich ausgereift. In zeitlicher Hinsicht ist die Tubulusepithelregeneration nach toxischer Arsenobenzolnekrose gegenüber der Regeneration nach ischämischer Nierenschädigung bei Vergleich mit den Ergebnissen des Schrifttums um 2 Tage verzögert. Die morphische Restitution wird aber zum gleichen Zeitpunkt erreicht.

4. Das Maximum der tubulären Nierenschädigung wird nach 6 Vergiftungen (12. Vergiftungstag) erreicht. Regeneratorisches, noch nicht ausgereiftes Epithel ist gegenüber weiteren Vergiftungen unempfindlich, in Übereinstimmung mit Erfahrungen bei anderen toxischen Nierenschädigungen (Sublimat, Viomycin).

5. Die Auswertung unseres Experimentes hat ergeben, daß die Durchführung eines Therapieversuches im Anschluß an einen Überlebensversuch eine Wartezeit zwecks Regeneration und funktioneller Erholung des Epithels und

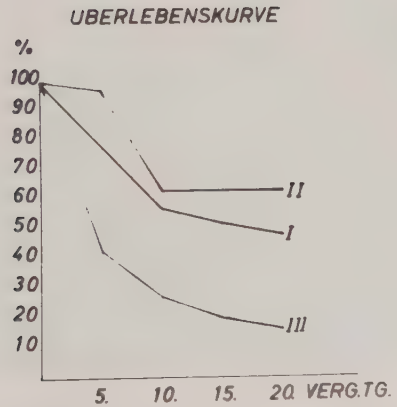
eine anschließende ein- oder mehrmalige erneute Vergiftung voraussetzt. Entsprechende kritische Richtlinien für die Durchführung von Versuchen zur Prüfung der präventiven und kurativen Wirkung biologischer Substanzen werden gegeben.

Tabellen und Abbildungen.

MORTALITÄT während des ARSENOBENZOLVERSUCHES

Versuchs-gruppe	1.-5.Verg.Tg.	1.-10.Verg.Tg.	1.-15.Verg.Tg.	1.-20.Verg.Tg.
I	20,8 %	43,3 %	48,3 %	51,6 %
II	3,7 %	37,0 %	37,0 %	37,0 %
III	56,6 %	73,3 %	80,0 %	83,3 %

TAB. 1



TAB. 2

TABELLARISCHE ÜBERSICHT DER HISTOLOGISCHEN VERÄNDERUNGEN AN DEN RATTENNIEREN WÄHREND DES ARSENOBENZOLVERSUCHES

		1.–3. Verg. Tg.	4.–6. Verg. Tg.			7.–9. Verg. Tg.			10.–12. V. Tg.	13.–15. V. Tg.	16.–18. V. Tg.	19.–20. V. Tg.	
			4.	5.	6.	7.	8.	9.				19.	20.
VERS.-GR. I	NEKROTISCHE NEPHROSE	+++	+++	+++(+)	++	(+)	0	0	0	0	+++ REZIDIV!		0
	BARRIERE	0	+	++	++	++	+(+)	+(+)	(+)	0	(+)		0
	NEPHROHYDROSE	0	0	(+)	++	++	++(+)	++	++	(+)	++		+
	REGENERATION	0	0	++	++	+++(+)	++	+++(+)	++	0	+		+
	NEPHROSE	0	–	–	–	++	++	++	++	++	–		+
	ZAHL DER TIERE	11	9	4	6	6	5	4	6	6	2 (1 Tier durchgefressen)		6
VERS.-GR. II	NEKROTISCHE NEPHROSE	+++			+(+)		0		0			20. Vers.-Tg.	++ 0
	BARRIERE	0			+++		+		0				0 0
	NEPHROHYDROSE	0			+(+)		++		++				++ +
	REGENERATION	0			++		++		++				++ +
	NEPHROSE	–			–		+		+				+
	ZAHL DER TIERE	1			5		2		2				6 11
VERS.-GR. III	NEKROTISCHE NEPHROSE	+++	+++	+++	++				0	0	0	20. Vers.-Tg.	0 +
	BARRIERE	+++	++	+++	+++				0	0	0		0 0
	NEPHROHYDROSE	0	0	0	(+)				+ (+)	0	++		(+) (+)
	REGENERATION	0	0	(+)	(+)				+ (+)	(+)	++		(+) (+)
	NEPHROSE	–	–	–	–				+	+	(+)		+ +
	ZAHL DER TIERE	10	5	2	2	2 (durchgefressen)			2	1	1		4 1

TAB. 3

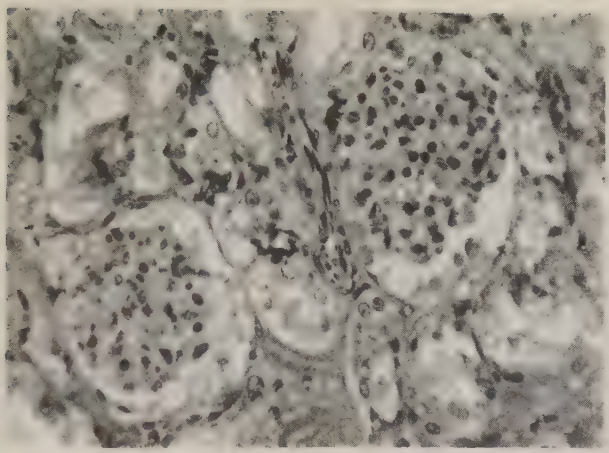


Abb. 1. Arsenobenzolschaden der Rattenniere. Tier 4, Gruppe I, 1 x vergiftet. I. Phase: Nekrotisierende Nephrose. Glomerula kollabiert, Schlingengerüst verquollen, Kapselraum weit, mit Eiweißgerinnseln und tropfigen Koazervaten. Vakuolige Degeneration und Desquamation von Schaltstückepithelien.
430 x, Paraff., H.-E.

Abb. 2. Arsenobenzolschaden der Rattenniere. Tier 3, Gruppe I, 1 x vergiftet. I. Phase: Schwere nekrotisierende Nephrose mit Zylinderbildung. Vakuolige Degeneration der Schaltstücke.
Übersicht 98 x, Paraff., H.-E.

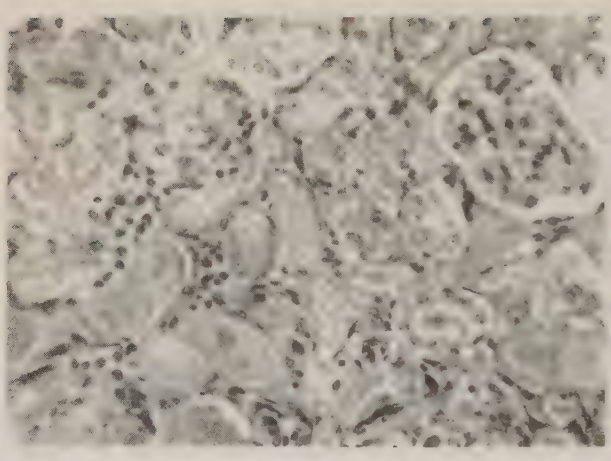


Abb. 3. Arsenobenzolschaden der Rattenniere. Tier 3, Gruppe I, 1 x vergiftet. I. Phase: Nekrotisierende Nephrose mit Zylinderbildung. Schaltstücke kernhaltig, z.T. vakuolär degeneriert.
400 x, Paraff., H.-E.

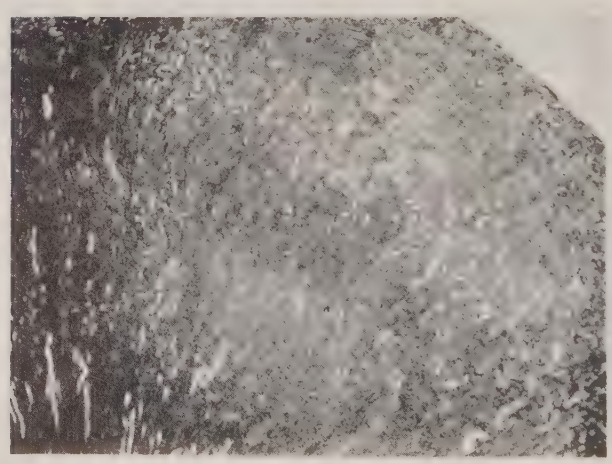


Abb. 4. Arsenobenzolschaden der Rattenniere, Tier 30, Gruppe I, 3 x vergiftet. II. Phase: Zylinderverstopfungsbarriere an der Mark-Rindengrenze. Beginnende Nephrohydrose der vorgeschalteten Nephronteile.
Übersicht 30 x, Paraff., H.-E.

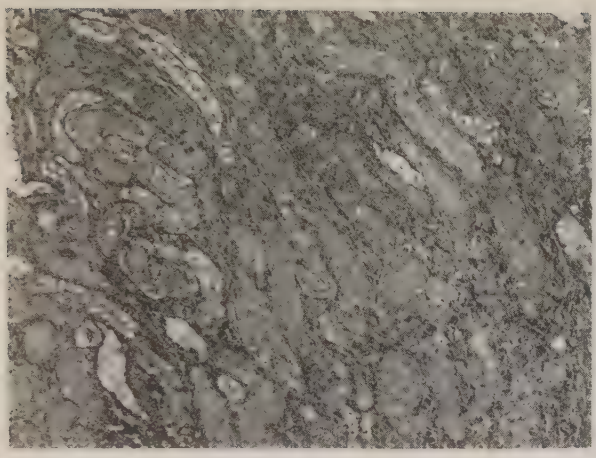


Abb. 5. Arsenobenzolschaden der Rattenniere. Tier 30, Gruppe I, 3 x vergiftet. II. Phase: Zylinderverstopfungsbarriere: Granuläre Zylinder, beginnende Nephrohydrose, reihenförmige kubische Epithelregeneration. 125 x, Paraff., H.-E.

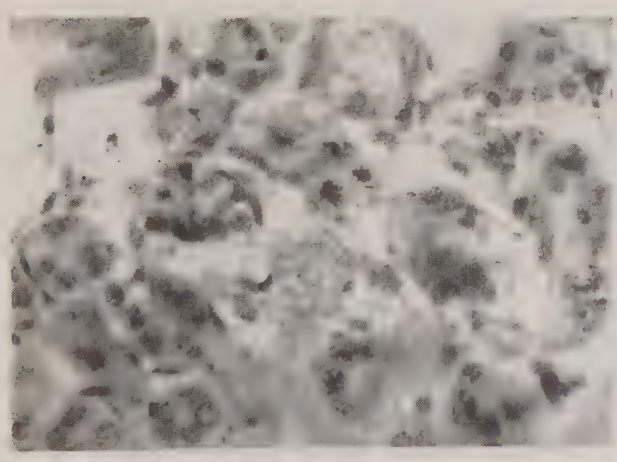


Abb. 6. Arsenobenzolschaden der Rattenniere. Tier 12, Gruppe I, 2 x vergiftet. I. Phase: Nekrotisierende Nephrose. Frustrane Epithelregeneration mit pathologischen Mitosen.
550 x, Paraff., H.-E.

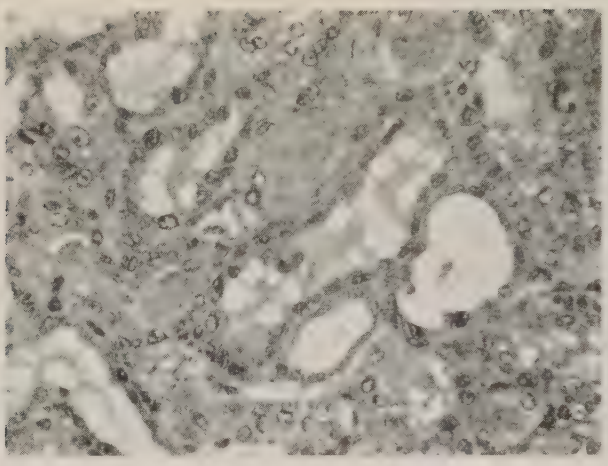


Abb. 7. Arsenobenzolschaden der Rattenniere. Tier 30, Gruppe I, 3 x vergiftet. II. Phase - Übergang III. Phase: Verstopfungsbarriere und beginnende Nephrohydrose mit knospenförmigen und kubischen Epithelregeneraten.
400 x, Paraff., H.-E.

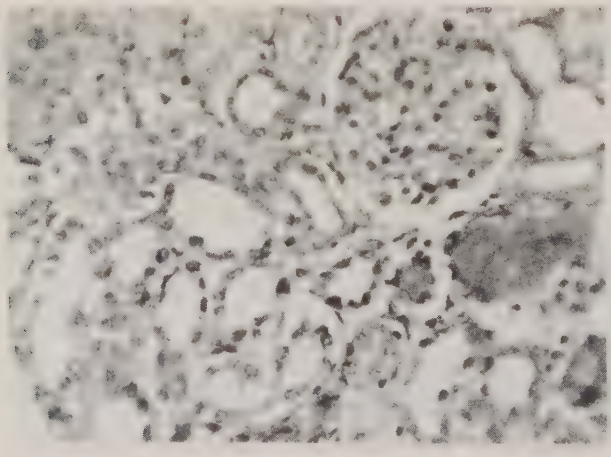


Abb. 8. Arsenobenzolschaden der Rattenniere. Tier 28, Gruppe I, 3 x vergiftet. Beginnende III. Phase: Nephrohydrotisches oberes Nephron mit diskontinuierlichen flachen Epithelregeneraten.
380 x, Paraff., H.-E.

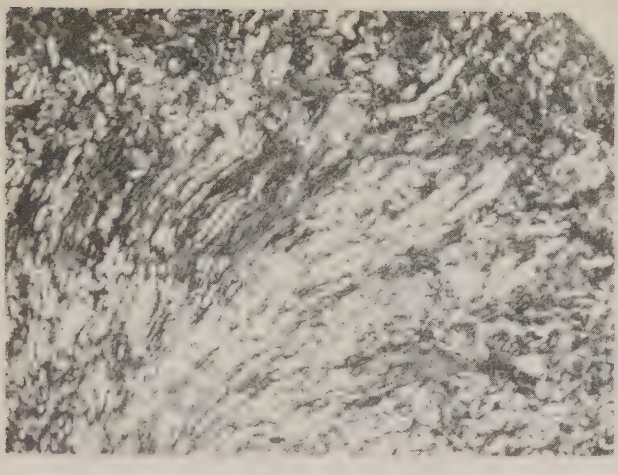


Abb. 9. Arsenobenzolschaden der Rattenniere. Tier 41, Gruppe I, 4 x vergiftet. III. Phase: Hochgradige Nephrohydrose der Nieren.
Übersicht 30 x, Paraff., H.-E.

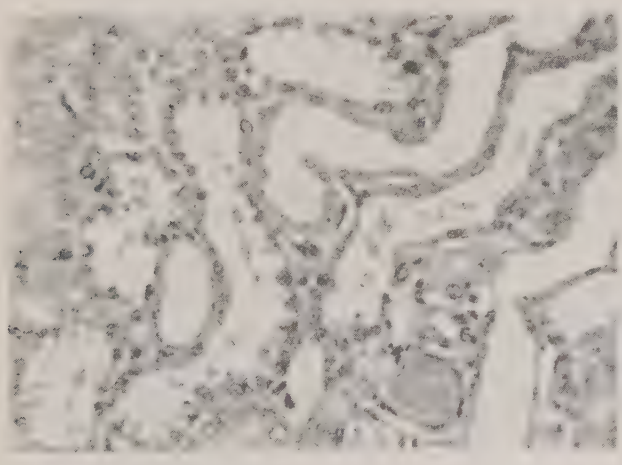


Abb. 10: Arsenobenzolschaden der Rattenniere. Tier 38, Gruppe I, 4 x vergiftet. III- Phase: Nephrohydrotische Kanälchen an der Mark-Rindengrenze mit teils knospenförmig, teils kubisch regenerierten Epithelien.
400 x, Paraff., H.-E.

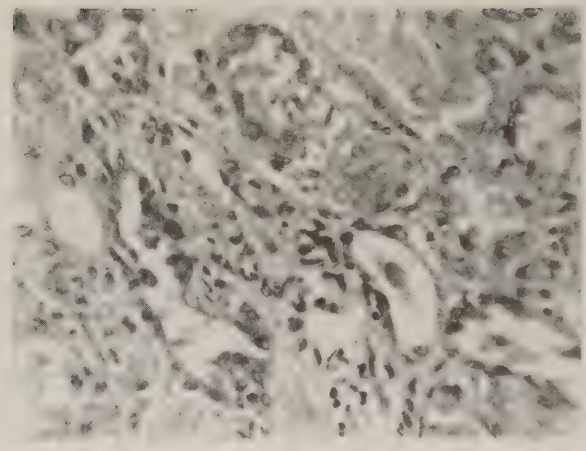


Abb. 11. Arsenobenzolschaden der Rattenniere. Tier 36, Gruppe I, 4 x vergiftet. Unregelmäßige, riesenzellartige Epithelregeneration in nephrohydrotischen Kanälchen der Mark-Rindengrenze.
465 x, Paraff., H.-E.

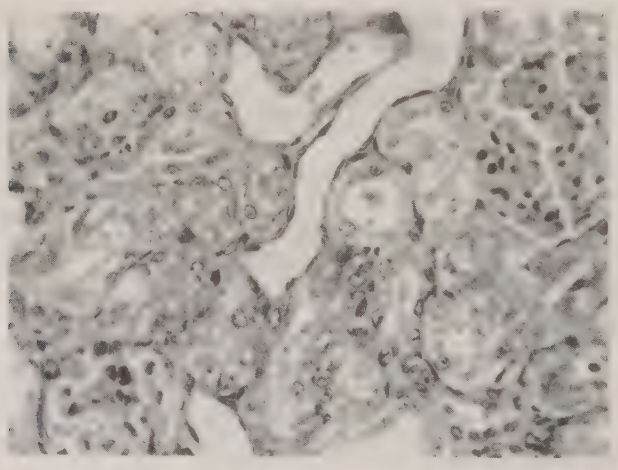


Abb. 12. Arsenobenzolschaden der Rattenniere. Tier 38, Gruppe I, 4 x vergiftet. Phase III: Äußere Rinde nephrohydrotische Kanälchen (a), daneben Degenerationen des übrigen Rindenepithels mit Vakuolisierung und hyaliner Tropfenbildung.
410 x, Paraff., H.-E.

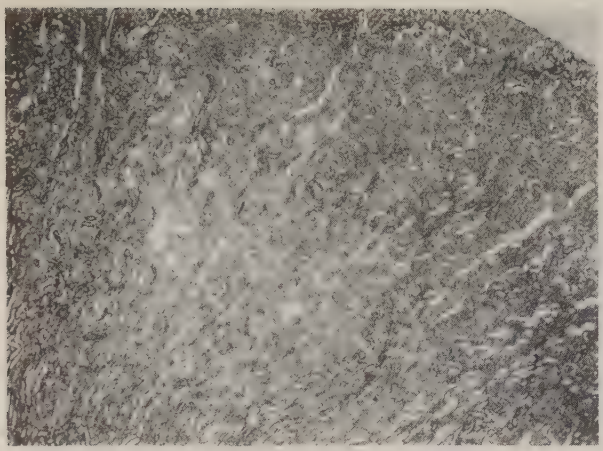


Abb. 13. Arsenobenzolschaden der Rattenniere. Tier 67, Gruppe I, 20. Versuchstag. Rinde weitgehend erhalten, nur vereinzelt nephrohydrotische Kanälchen. Übersicht 30 x, Paraff., H.-E.

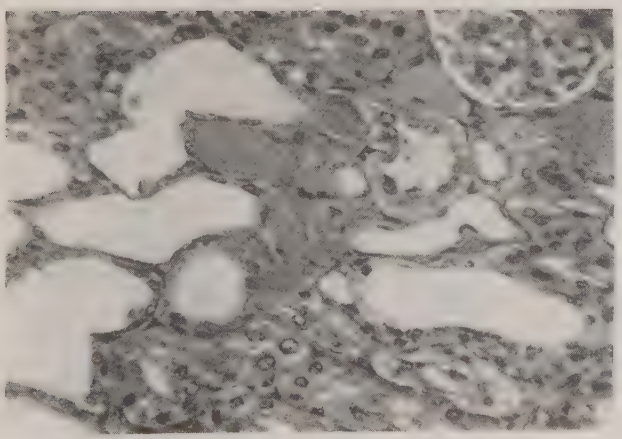


Abb. 14. Arsenobenzolschaden der Rattenniere. Tier 60, Gruppe I, 18. Versuchstag (9 x vergiftet). Rezidivschädigung mit frischer, nekrotisierender Nephrose neben Nephrohydrose.
425 x, Paraff., H.-E.

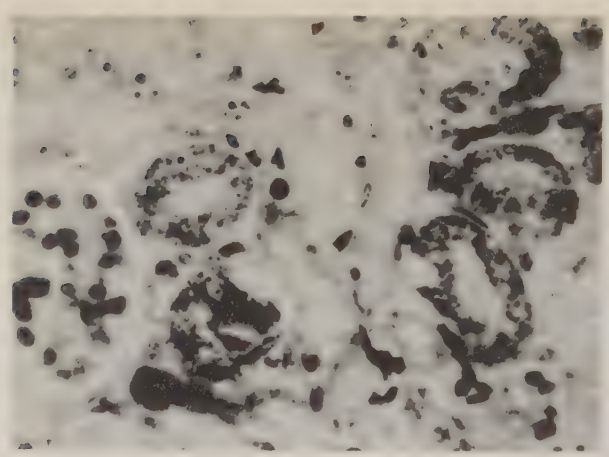


Abb. 15. Arsenobenzolschaden der Rattenniere. Tier 1, Gruppe II, 1 x vergiftet. Nekrotisierende Nephrose; vollständiger Schwund der Mitochondrien (schwarz) in den gewundenen Kanälchen, kugelige Umwandlung und Verklumpung der Mitochondrien in den Schaltstücken und Schleifenteilen.
700 x, Paraff., Heidenhain.

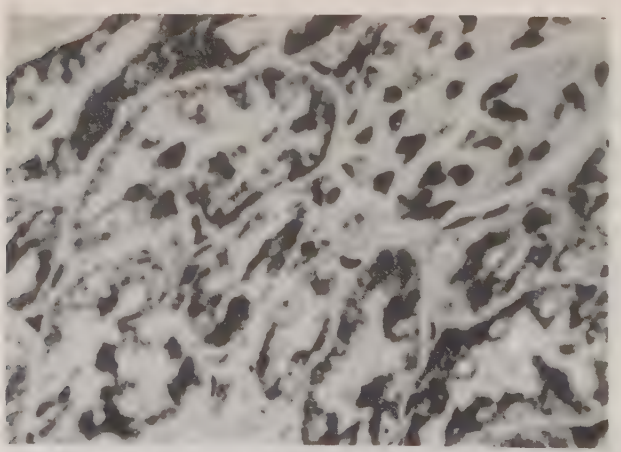


Abb. 16. Arsenobenzolschaden der Rattenniere. Tier 24, Gruppe II, 10 x vergiftet. Gewundene Rindenkanälchen. Teilweise Normalisierung der Mitochondrienstruktur durch Ausbildung von Stäbchenformen, daneben noch deformierte tropfige Mitochondrien.
830 x, Paraff., Heidenhain.

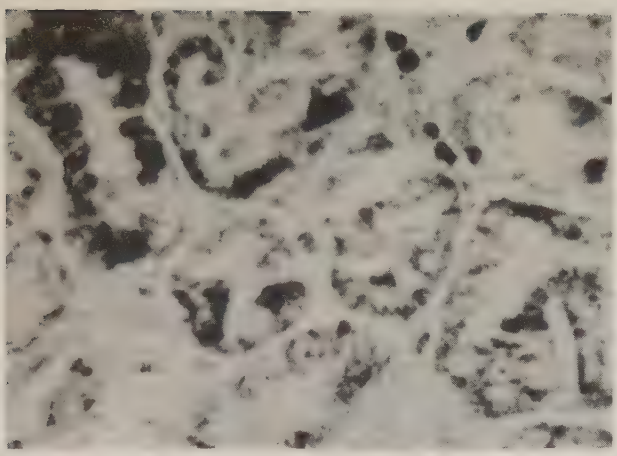


Abb. 17. Arsenobenzolschaden der Rattenniere. Tier 11, Therapiegruppe A, 10 Tage nach 10-maliger Vergiftung. Weitgehende Normalisierung der Mitochondrienstruktur (Stäbchenform).
900 x, Paraff., Heidenhain.

H. Literaturverzeichnis.

ALLEN, A.C.: The kidney. Medical and Surgical Diseases.
New York: Grune a. Stratton 1951.

ALWENS, B.: Experimentelle Studien über den Einfluß des Salvarsans und Neo-Salvarsans auf den Kreislauf und die Nieren gesunder und kranker Tiere.
Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 72, 177 (1913).

BECKER, E.: Todesfälle nach Salvarsanbehandlung.
Dtsch. med. Wschr. 17, 572-573 (1951).

BELL, E.T.: Renal diseases.
Philadelphia 1951

BERGSTRAND, A., L. FRIBERG, L. MENDEL and E. ODEBLAAD: Studies on the excretion of mercury in the kidneys.
Acta path. microbiol. scand. 51, 115-117 (1961).

BOHLE, A.: Zur Morphologie der Niere beim akuten Nierenversagen.
SARRE, H. und K. ROTHER: Akutes Nierenversagen. G. Thieme. 1. Aufl., Stuttgart, 1962. S. 3-17.

-, J. JAHNECKE und A. RAUSCHER: Vergleichende histometrische Untersuchungen an bioptisch und autoptisch gewonnenem Nierengewebe mit normaler Funktion und bei akutem Nierenversagen.
Klin. Wschr. 42, 1-12 (1964).

BRUNCK, H.J.: Fermenthistologische Untersuchungen bei experimenteller, sog. tubulärer Niereninsuffizienz.
Verh. Dtsch. Ges. f. Path. 40, 252-254 (1956).

CAIN, H.: Karyologische Befunde bei Regenerationsvorgängen in der Niere.
Verh. Dtsch. Ges. f. Path. 45, 174-179 (1961).

- und St. FAZEKAS: Studien über die Folgen einer vorübergehenden experimentellen Nierenischämie. I. Die morphologischen Veränderungen des akuten Schadens und ihre funktionelle Deutung.
Virschows Arch. 336, 389-416 (1963).

- - II. Die Restitutionsvorgänge an den Tubuli.
Virchows Arch. 337, 33-52 (1963).

CAIN, H., St. PAZEKAS und W. ROSS: III. Karyometrie und Häufigkeitsanalyse des „bunten Kernmusters" während der Regeneration. Virchows Arch. 337, 53-64 (1963).

EHRLICH, P.: Zit. nach HAUSCHILD: Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie. Leipzig: G. Thieme, 1956.

ELBE, A.: Zit. nach M. STAEMMLER: Die akuten Nephrosen. I. Mitteilung: Die Sublimatnephrose. Virchows Arch. 328, 1-17 (1956).

FAHR, Th.: Kreislaufstörungen in der Niere. HENKE und LUBARSCH: Handb. der spez. path. Anat. u. Histol. Bd. VI/1, 172-281 (1925).

PAZEKAS, I.Gy. und A. DOSA: Sektionserfahrungen bei Arsenobenzoltodesfällen. Arch. f. Derm. 196, 287-304 (1953).

- - Histologische Veränderungen bei Arsenobenzoltodesfällen und ihre Bewertung. Arch. f. Derm. 197, 436-448 (1954).

FINCKH, E.S.: Experimental acute tubular nephrosis following subcutaneous injection of glycerol. J. of Path. 73, 69-85 (1957).

FINKELSTEIN, H. und H. DAVIDSOHN: Die nachgeburtliche Salvarsantherapie. KOLLE, W. und K. ZIELER: Handb. der Salvarsantherapie. Bd. I, 91. Urban & Schwarzenberg (1924).

FISCHER, B.: Salvarsantodesfälle. Münch. med. Wschr. 34, 1803 (1911).

- Über Todesfälle nach Salvarsan. Dtsch. med. Wschr. 4, 163-168 (1916).

FÖRTIG, H.: Vorsichtsmaßregeln bei Salvarsantherapie, Überwachung der Niere. KOLLE, W. und K. ZIELER: Handb. der Salvarsan-Therapie. Bd. I, 303-324. Urban & Schwarzenberg (1924).

FREY, W.: Die hämatogenen Nierenerkrankungen. Handb. der Inn. Med. Bd. VIII, 365, 543 (1951).

GAYER, J. und R. PARTOWI: Ein Beitrag zur Pathogenese der Sublimatnephrose. Z. ges. exp. Med. 135, 419-430 (1962).

GRÜBER, H.L.E.: Die Wirkung tierischer Trockenzellen auf den Arsenobenzolschaden der Niere. Frankf. Z. Path. 66, 362-375 (1955).

HEINZEL, W.: Untersuchungen über die formale Genese der gestaltlichen Änderungen des Harnkanälchens.
Virchows Arch. 325, 285-326 (1954).

Über die tubuläre Polyurie der Froschniere.
Verh. Dtsch. Ges. f. Path. 44, 305-310 (1960).

HÜBNER, G.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur sog. Kollidonnephrose. Ein Beitrag zum Problem tubulärer Stoffspeicherung.
Beitr. path. Anat. 126, 1-28 (1962).

Veränderungen der DNS-Synthese in der Niere nach vorausgegangener temporärer Ischämie.
Verh. Dtsch. Ges. f. Path. 48, 273-278 (1964).

JAFFE', R.: Pathologisch-anatomische Veränderungen nach Anwendung von Salvarsanpräparaten (Salvarsantodesfälle).
KOLLE, W. und K. ZIELER: Handb. der Salvarsantherapie. Bd. II, 259-296. Urban & Schwarzenberg (1925).

JAKOBSOHN, M. und SKLARZ: Salvarsanschädigungen als Störung des Ionengleichgewichtes.
Med. Klinik, 44 (1921).

KOCHMANN, M.: Die Toxicität des Salvarsans bei intravenöser Einverleibung nach Versuchen an Hund und Kaninchen.
Münch. med. Wschr. 1, 18-27 (1912).

KRITSCHEWSKY, I.L. und K.A. FRIEDE: Die pathologische Anatomie und Pathogenese der Salvarsanvergiftung.
Arch. f. Derm. und Syph. 144, 6o-82 (1923).

LAPP, H. und K. SCHAFE': Morphologische, histochemische und Speicherungs-Untersuchungen über den Verlauf der Sublimatnephrose bei der Ratte.
Beitr. path. Anat. 123, 77-100 (1960).

LEGLER, Fr.: Beobachtungen bei 18 Todesfällen durch Salvarsanschäden.
Med. Mschr. 3, 4o-44 (1949).

LINSER, P.: Über die Salvarsantodesfälle.
KOLLE, W. und K. ZIELER: Handb. der Salvarsantherapie. Bd. II, 229-243. Urban & Schwarzenberg (1925).

LOEWY, A. und WECHSELMANN: Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung intravenöser Salvarsaninjektionen auf die Funktion der Niere, insbesondere bei bestehender Quecksilberintoxikation.
Berlin. klin. Wschr. 29 (1913).

MEIROWSKY, E.: Die Ergebnisse der Kölner Salvarsanstatistik.
Dtsch. med. Wschr. 11, 299 (1920).

MÖLBERT, E., D. HUHN und F. BÜCHNER: Elektronenmikroskopische Untersuchungen am Tubulusepithel der Niere sublimatvergifteter Ratten.
Beitr. path. Anat. 129, 222-246 (1964).

MOENCH, A. und BURCKHARD: Über die Wirkung von Siccazell und Kaninchentrockenserum auf die experimentelle Neosalvarsan-Nephrose der weißen Ratte.
Inaug. Diss. Universität Freiburg i.Br. 1957.

MOHR, D.: Über Nierenschädigungen durch Salvarsan.
Med. Klinik. 16, 613 (1911).

MUSTAKALLIO, K.K., E. RAEKALLIO and J. RAEKALLIO: Mercurial inhibition of succinic dehydrogenase and sulfhydryl groups in rat kidney tubules with a note on the effect of some new oral diuretics.
Ann. Med. exp. Fenn. 38, 21-25 (1960).

NEUMANN, K.: Grunduntersuchungen über toxische Wirkungen von injizierten Gewebepräparaten.
Therapiewoche 12, 11, 443 (1962).

NOLTENIUS, H.: Modes de régression des néphropathies: données fournies par la biopsie rénale et par l'historadiographie (^{3}H-thymidine). Cas de néphropathies experimentales.
Ann. Anat. path., N.S., 8, 441-462 (1963).

- und H. SCHELLHAS: Bioptische und tierexperimentelle Untersuchungen zur histologischen Rückbildung glomerulärer und tubulärer Nierenerkrankungen.
Med. Welt 1963, 844-849 und Bild. 873-875.

NONNENBRUCH, W.: Das extrarenale Nierensyndrom.
Dtsch. Arch. klin. Med. 189, 56 (1956).

O'DONOVAN, W.J.: Uncommon ill effects of salvarsan treatment.
Brit. med. journ. 3538, 742 (1928).

OLIVER, J.: Correlations of structure and function and mechanism of recovery in acute tubular necrosis.
Amer. J. Med. 15, 535-557 (1953).

PARACELSUS, Th.B.: Zit nach KARVONEN: Über den Einfluß des Quecksilbers auf die Nieren.
Derm. Ztschr. Bd. 5 (1898).

PIETSCHMANN, H., LACHNIT, V. und F. REINHARDT: Sorbitdehydrogenase-Aktivität und histologische Veränderungen im Verlauf der experimentellen Quecksilbernephropathie.
Z. ges. exp. Med. 136, 108-116 (1962).

PINES, L. und J. PRIGONIKOW: Zur Frage des Salvarsantodes.
Arch. f. Psych. 9o, 2/3, 185 (193o).

PISCHINGER, A.: Schicksal und Wirkung körperfremden Gewebes im Organismus.
Die Medizinische. 767 (1953).

RANDERATH, E.: Zur pathologischen Anatomie der sog. Amyloidnephrose.
Virchows Arch. 314, 388-459 (1947).

RANDERATH, E. und A. BOHLE: Morphologische Grundlagen akuter extrarenal bedingter Nierenfunktionsstörungen.
Verh. Dtsch. Ges. f. Path. 31, 250 - 269 (1959).

REBER, K.: Blockierung der Speicherfunktion der Niere als Schutz bei Sublimatvergiftung.
Schweiz.Z. allg. Path. 16, 755-771 (1953).

RICKER, G.: Spezial- und Allgemeinpathologisches über den Angriffsort und die Wirkungsweise des Quecksilbersublimats und des Arsenobenzols (Salvarsans).
Allgemeinpath. Schr. 6, 70-97 (1947).

RIECKE, E.: Schwere Erscheinungen nach Silbersalvarsan in einem Falle florider Syphilis.
Med. Klinik. 14, 329 (1919).

RODIN, A.E. and C.N. CROWSON: Mercury nephrotoxicity in the rat. Factors influencing the localization of the tubular lesions.
Amer. J. Path. 41, 297-313 (1962).

Mercury nephrotoxicity in the rat. II. Investigation of the intracellular site of mercury nephrotoxicity by correlated serial time histologic and histoenzymatic studies.
Amer. J. Path. 41, 485-499 (1962).

RÖSSLE, R.: Störungen der Regeneration von Nierenepithelien. Virchows Arch. 170, 375 (1902).

SARRE, H.: Nierenkrankheiten. Stuttgart: G. Thieme. 2. Aufl. 1958. S. 376-401.

SCHMIDT, E.: Wirkung von Salvarsan und Quecksilber auf die Funktion der Niere. KOLLE, W. und K. ZIELER: Handb. der Salvarsantherapie. Bd. II, 207-224. Urban & Schwarzenberg (1925).

SHUSTER, S., J.H. JONES and G. FLYNN: Renal tubular secretion of human plasma proteins and Bence-Jones protein. Brit. J. exp. Path. 44, 145-150 (1963).

STAEMMLER, M.: Experimentelle Beiträge zur Frage der akuten Nephrose. Verh. Dtsch. Ges. f. Path. 39, 191-193 (1956).

- Die akuten Nephrosen. I. Mitteilung: Die Sublimatnephrose. Virchows Arch. 328, 1-17 (1956).

- und B. KARHOFF: Die akuten Nephrosen. II. Mitteilung: Nierenschäden durch Antibiotica. Virchows Arch. 328, 481-502 (1956).

- : Die akuten Nephrosen. III. Mitteilung: Die Crush-Niere im Tierversuch. Virchows Arch. 329, 245-266 (1956).

- : Die akuten Nephrosen. IV. Mitteilung: Tubuläre Schädigung und Wiederherstellung. Virchows Arch. 330, 139-155 (1957).

- B. KARHOFF, M. HERINK und I. LINGENBERG, Die akuten Nephrosen. V. Mitteilung: Die Bedeutung von Kreislaufstörungen für die Entstehung nephrotischer Veränderungen. Virchows Arch. 330, 296-315 (1957).

- : Nephrose-Nephroblaptose. Zbl. Path. 97, 69-71 (1957).

STEIN, J.: Grundlagen der Zellulartherapie. KUHN, W.: Zellulartherapie in Klinik und Praxis. Hippokrates-Verlag Stuttgart 1956, S. 75-90.

STILLE, G.: Zur antitoxischen Wirkung von Leberextrakten. Arzneimittelforschung. 3, 3, 127 (1953).

STÖCKER, E., H. CAIN und W.-D. HEINE: Zur initialen Zellvermehrung der Tubulusepithelien nach Ischämie der kontralateralen Niere. Naturwissenschaften 51, 195-196 (1964).

THOREL, Ch.: Weitere Beiträge zur Regeneration der Niere. Zbl. Path. 18, 113 (1907).

THORN, W., G. JACOBS, H. LAPP und P.v. WICHERT: Metabolische und histologische Veränderungen in Nieren nach 2 oder 3 Stunden Ischämie und Wiederdurchblutungszeiten bis zu 20 Tagen. Pflügers Arch. ges. Physiol. 276, 1-10 (1962).

- , F. LIEMANN und P.v. WICHERT: Erholungsfähigkeit der Niere nach zwei- oder dreistündiger Ischämie und Resektion der gesunden Niere, kontrolliert während einer neunmonatigen Erholungszeit. Pflügers Arch. ges. Physiol. 278, 553-561 (1964).

TILP, A.: Über die Regenerationsvorgänge in den Nieren des Menschen. Habilitationsschrift, Universität Straßburg 1912.

TRUMP, B.F.: An electron microscope study of the uptake, transport, and storage of colloidal materials by the cells of the vertebrate nephron. J. Ultrastruct. Res. 5, 291-310 (1961).

WACHTER, H.P. und G. STILLE: Die Schutzwirkung eines Leberhydrolysates (Prohepar) auf den Arsenobenzolschaden von Leber und Niere. Arch. exp. Path. und Pharmak. 218, 355-363 (1953).

WALTHER, D.: Ein Beitrag zur Insuffizienz der proximalen Nierentubuli und zur Deutung der „Nephrohydrose". Münch. med. Wschr. 105, 1370-1375 (1963).

WECHSELMANN, W.: Pathogenese der Salvarsantodesfälle. München-Berlin: Urban & Schwarzenberg 1913.

WÖCKEL, W., H.-E. STEGNER und W. JÄNISCH: Zum topochemischen Quecksilbernachweis in der Niere bei experimenteller Sublimatvergiftung. Virchows Arch. 334, 503-509 (1961).

WOLLHEIM, E.: Neue Klassifizierung der Nierenerkrankungen. Regensburg. Jb. ärztl. Fortbild. 11, 279-286 (1963).

WOLLHEIM, E.: Tubuläre Insuffizienz und sog. „akutes Nierenversagen".
Münch. med. Wschr. 101, 597-601 (1959).

v.ZEISSL, M.: Die angeblichen Salvarsanschädigungen.
Wien. med. Wschr. (1918).

ZIELER, K. und G. BIRNBAUM: Exantheme und Ikterus bei Salvarsanbehandlung.
KOLLE, W. und K. ZIELER: Handb. der Salvarsantherapie. Bd. II, 117-187.
Urban & Schwarzenberg (1925).

ZIMMERMANN, H.: Über die Erholungszeit der postischämischen Schwellung, Atrophie und Dilatation der Nierenhauptstücke.
Verh. Dtsch. Ges. f. Path. 44, 299-305 (1960).

- , G. SONNENKALB und Ch. WATZ: Experimentelle Untersuchungen über die Speicherungsfunktion der Rattenniere unter normalen Bedingungen und nach temporärer Ischämie.
Beitr. path. Anat. 122, 238-257 (1960).

- : Histochemische Untersuchungen an Leber, Nieren und Herz nach intravitaler Blockierung von Dehydrogenasen.
Verh. Dtsch. Ges. f. Path. 45, 119-125 (1961).

Herrn Dr. med. C.J. Lüders, Dirig. Arzt des Pathologischen Institutes am Städt. Wenckebach-Krankenhaus Berlin - Tempelhof danke ich für die Überlassung dieser Arbeit, seine vielseitigen Anregungen und freundliche Unterstützung.

Lebenslauf

Am 4. Dezember 1930 wurde ich in Eppendorf/Erzgeb. als Sohn des Orthopädie-Schuhmachermeisters Alfred Matthes geboren. Ich besuchte ab 1937 die Volksschule und ab 1942 die Mittelschule in Eppendorf. 1945 übersiedelte ich auf die Oberschule in Frankenberg/Sa., 1948 auf die Oberschule in Zschopau/Sa., an der ich am 22. Juni 1950 die Reifeprüfung ablegte.

Mein Medizinstudium begann ich im Herbst 1950 an der Universität in Leipzig, setzte es nach der Übersiedelung nach West-Berlin mit dem Sommersemester 1953 an der Freien Universität Berlin fort und bestand am 4. März 1954 das Physikum. Das weitere Studium erfolgte an den Universitäten Heidelberg und Berlin. Am 28. Januar 1958 beendete ich mein Studium an der Freien Universität Berlin mit dem medizinischen Staatsexamen (Prädikat „befriedigend").

Als Medizinalassistent war ich vom 1. März 1958 bis zum Abschluß meiner Ausbildung am 29. Februar 1960 jeweils 6 Monate an den folgenden Kliniken tätig: Universitätsfrauenklinik Berlin-Charlottenburg (Chefarzt: Prof. Dr. v. Mikulicz-Radecki), Chirurgische Abt. des Städt. Krankenhauses Moabit (Chefarzt: Prof. Dr. Gohrbandt), Orthopädische Universitätsklinik im Oskar-Helene-Heim, Berlin-Dahlem (Chefarzt: Prof. Dr. Witt), Innere Abt. des Städt. Krankenhauses Moabit (Chefarzt: Prof. Dr. Bayer).

Seit Erlangung der Approbation mit Wirkung vom 29. Februar 1960 bin ich als Assistenzarzt im Städt. Wenckebach-Krankenhaus Berlin-Tempelhof auf folgenden Abteilungen tätig: 1. April 1960 bis 30. Juni 1961 Chirurgische Abt. (Chefarzt: Dr. Weiss) und 1. Juli bis 31. Dezember 1961 Neurologische Abt. (Chefarzt: Dr. Kath). Seit 1. Januar 1962 Pathologisches Institut (Dirig. Arzt: Dr. Lüders).